

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922 •

THÈSE

N^o 106

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Ernest COULAUD

Ancien interne des hôpitaux de Paris.

CORPS THYROÏDE ET TUBERCULOSE

Étude biologique

*Expérimentale, anatomo-pathologique
et clinique.*

Travail du Laboratoire du D^r E. RIST à l'Hôpital Laënnec.

Président : M. MENETRIER, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Ernest COULAUD

Ancien interne des hôpitaux de Paris.

CORPS THYROÏDE ET TUBERCULOSE

Étude biologique

*Expérimentale, anatomo-pathologique
et clinique.*

Travail du Laboratoire du D^r E. RIST à l'Hôpital Laënnec.



Président : M. MENETRIER, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1922

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	} ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	N.
Clinique des maladies du système nerveux	JEANSELME
Clinique des maladies contagieuses	P. MARIE
	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	} LEJARS HARTMANN
Clinique ophthalmologique	GOSSET
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	BRINDEAU
Clinique chirurgicale infantile	J. L. FAURE
Clinique thérapeutique	Aug. BROCA
Clinique oto-rhino laryngologique	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU.
	DUVAL

Aggrégés en exercice

MM.	DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERRER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE E. COULAUD

En littérature Ernest d'Orllanges.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE EUGÈNE LEMAITRE

Capitaine au 2^e bataillon de chasseurs.
Mort au Champ d'honneur.

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. RIST

Médecin de l'Hôpital Laënnec.

En témoignage de ma reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur.
Membre de l'Académie de médecine.

*Qui a bien voulu m'accueillir dans son
laboratoire.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFITTE

Médecin de l'Hôpital Beaujon.

*Sa bienveillance et ses encouragements
ne m'ont jamais fait défaut.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur NÉLATON (*in memoriam*);

Monsieur le Docteur SIREDEY.

Externat.

Monsieur le Professeur QUÉNU, 1912-1913;

Monsieur le Docteur LAFFITTE, 1913-1914.

Internat provisoire.

Monsieur le Docteur GALLIARD, 1914.

Internat.

Monsieur le Docteur LAFFITTE, 1919-1920;

Monsieur le Docteur E. RIST, 1920-1921;

Monsieur le Professeur agrégé LAIGNEL-LAVASTINE, 1921-1922

Messieurs les Professeurs agrégés MAUCLAIRE, A. SCHWARTZ,
MATHIEU, R. DEBRÉ.

Messieurs les Docteurs DUJARRIER, L. RAMOND, AMEUILLE,
DEVRAIGNE, KUSS, VIGNES, TRÉNEL, BRISSAUD, MAINGOT, MÉTIVET,
ROLLAND, NÈGRE et BOCQUET.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MENETRIER

Membre de l'Académie de médecine.

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.*

INTRODUCTION

Ce qui frappe le plus souvent à l'autopsie des sujets morts de tuberculose pulmonaire chronique, c'est l'étendue des lésions. Devant les cavités, les nodules caséeux, les foyers hépatisés qui ne respectent aucun segment du parenchyme pulmonaire, le clinicien s'étonne que la survie ait pu être si longue.

Certains auteurs, pour lesquels sans doute l'amphithéâtre n'est pas un lieu familier, ont néanmoins estimé que ce n'est pas au niveau des poumons qu'il faut chercher la clef de la cachexie tuberculeuse. Les lésions, que l'auscultation leur révélait moins étendues qu'elles ne l'étaient en réalité, leur ont paru insuffisante pour expliquer l'amaigrissement, « le marasme » tuberculeux.

Ils se sont alors adressés aux glandes à sécrétion interne. Ces glandes, peut-être justement parce que leur physiologie demeure imprécise, apparaissent aux yeux de certains comme une sorte de *Deus ex machina*, sous les auspices duquel on peut justifier toutes les théories, édifier toutes les hypothèses.

Après les travaux de Roger et Garnier sur la sclérose thyroïdienne des tuberculeux, après les travaux de Bernard et Bigart sur la sclérose des surrénales, de Carnot sur la sclérose pancréatique, de Thaon sur la sclérose de l'hypophyse, de Josué sur la sclérose de la moelle osseuse, il semblait devenir facile d'attribuer un rôle aux glandes endocrines dans la production de la phthisie. Il était aisé ensuite après les expériences sur les

poisons sclérosants (chloroformo-bacilline d'Auclair d'attribuer ces scléroses à l'action des poisons tuberculeux.

Dès 1912, en étudiant les travaux concernant les scléroses des glandes endocrines, j'ai été surpris de constater avec quelle rigueur chaque auteur avait limité sa tâche. Il s'agissait toujours d'une glande à sécrétion interne, d'une seule, à l'exclusion des autres. J'ai pensé qu'il serait pourtant intéressant de savoir si ces scléroses étaient générales et j'ai entrepris l'étude de toutes les glandes à sécrétion interne des tuberculeux.

J'ai constaté aussitôt l'absence de tout parallélisme entre ces scléroses. Quand chez un tuberculeux on découvre une cirrhose du foie, les autres glandes sont indemnes. Il en est de même quand il s'agit d'une sclérose pancréatique ou surrénale et cette absence de généralisation de la sclérose m'a paru infirmer singulièrement la théorie qui la fait résulter de l'action des poisons tuberculeux. S'il existe en circulation dans le sang des toxines sclérosantes, la sclérose doit être diffuse et je conçois difficilement une sclérose localisée aux surrénales, le corps thyroïde, le foie, le pancréas demeurant en parfait état.

D'ailleurs, en examinant attentivement les travaux décrivant ces scléroses, on demeure surpris de l'ampleur des interprétations, étant donné les faits observés.

Les scléroses surrénales, pancréatiques, hépatiques, thyroïdiennes, hypophysaires, se retrouvent assez souvent chez des individus non tuberculeux. Elles se retrouvent d'autant plus fréquemment que les sujets sont plus âgés. Dans sa thèse sur les surrénalites scléreuses, Sezary cite 36 cas de sclérose surrénale chez les tuberculeux, l'âge moyen de ces 36 tuberculeux est de 43 ans. Il ne s'agit donc pas de tuberculeux banaux, mais de tuberculeux déjà âgés.

D'autre part, l'homme se prête mal à des études de ce genre. Dans son jeune âge, il contracte des maladies infectieuses qui constituent autant de causes de lésions glandulaires, autant de

causes d'erreur. Il faut tenir compte de la fréquence de l'alcoolisme chronique et surtout de la syphilis, la grande génératrice des scléroses. Ajoutons à cela, le facteur hérédité qui, en matière d'endocrinologie semble prendre chaque jour plus d'importance.

Les troubles de la fonction thyroïdienne, donc les lésions qui les déterminent, se transmettent de parents à enfants. La syphilis héréditaire est loin d'être rare. Autant de raisons qui devraient inciter à la prudence dans l'étude des scléroses glandulaires chez les tuberculeux, autant de raisons qui en rendent l'interprétation délicate, surtout quand elles sont inconstantes et n'atteignent qu'un seul viscère.

En réalité, une seule glande paraît chez le tuberculeux présenter des lésions scléroseuses fréquentes : c'est le corps thyroïde. L'importance de la lésion a frappé beaucoup d'auteurs (Roger et Garnier, Giraud). Rapidement, elle a été considérée comme un facteur de gravité en matière de tuberculose. Cette idée n'était peut-être pas basée sur des faits suffisamment nombreux et précis. Des travaux personnels m'incitent à le croire.

Les arguments en faveur de l'hypothyroïdie, complication de la tuberculose, sont de divers ordres.

La déchéance thyroïdienne aurait une influence fâcheuse sur la production du phénomène de l'immunité (Mlle Fassin, Stépanof).

La tuberculose évoluerait plus vite chez les animaux éthyroïdés (Mlle Bernard).

Cliniquement, les hypothyroïdiens seraient le type des sujets prédisposés à la tuberculose et l'évolution de la maladie présenterait chez eux une gravité exceptionnelle. (Morin, Lorand, Bérard).

J'étudierai successivement ces divers arguments et j'exposerai en outre le résultat de mes expériences personnelles.

J'étudierai assez longuement le côté clinique de la question, pensant qu'appuyé sur des réactions biologiques sérieuses et sur des autopsies complètes, il est susceptible de nous fournir quelques renseignements sur cette donnée capitale et pourtant si difficile à préciser du terrain tuberculeux.

CHAPITRE I

LA FONCTION THYROIDIENNE ET LES PHÉNOMÈNES DE L'IMMUNITÉ

Les auteurs qui font de l'hypothyroïdie un facteur de prédisposition ou de gravité en matière de tuberculose tirent un de leurs principaux arguments des expériences faites pour préciser l'action de l'appareil thyroïdien sur les phénomènes d'immunité. Ils se retranchent derrière les expériences de Mlle Fassin, de Stépanof, de Marbe, de Carlson.

D'une série de travaux expérimentaux entrepris à l'Institut bactériologique de Liège, Mlle Fassin (1) a cru pouvoir tirer les conclusions suivantes :

- 1^o Les injections d'extraits thyroïdiens déterminent une augmentation de la teneur en alexine du sérum.
- 2^o L'ingestion de corps thyroïde a le même résultat.
- 3^o Chez les animaux éthyroïdés, il existe un fléchissement de la teneur en alexine du sérum.

Dès maintenant, faisons remarquer que ces dernières conclusions dépassent singulièrement la portée de l'expérience. Celle-ci a été effectuée sur 6 chiens et 3 lapins totalement éthyroïdés (thyroparathyroïdectomie). Ces animaux sont morts de tétanie dans les 15 jours suivant l'intervention. Il s'agit là d'observations concernant des animaux agonisants et le simulacre d'opération chez les témoins n'a rien de comparable puisqu'il ne détermine pas la mort des animaux. La diminution in extremis de la teneur en alexine n'a peut-être rien à voir avec la suppression de la fonction thyroïdienne.

Malvoz (2) n'a fait que défendre ces travaux.

La diminution de l'alexine après thyroïdectomie a été confirmée par Marbe (3), admise par Muller (4), par Frouin (5) et par Launoy (6).

Brun (7) (1910) a constaté comme Mlle Fassin que l'injection d'extrait thyroïdien détermine une augmentation réelle, mais très passagère, de la teneur en alexine.

Mais quelle conclusion tirer de ces faits alors que depuis les travaux de Bordet (8) (1895) et de Nolf (9) (1900) on sait que la simple injection de sérum suffit déjà à produire un renforcement, considérable mais éphémère, du pouvoir alexine.

Carlson (10) dans des expériences portant sur le chien a montré que le sérum hémolytique obtenu par injection de globules de chèvre était moins actif chez les animaux totalement éthyroïdés. Ici encore le fait que ces recherches ont porté sur des animaux en pleine crise tétanique et ne survivant pas plus de 9 jours diminue singulièrement l'intérêt de ces phénomènes agoniques.

J'ai repris les expériences de Mlle Fassin en substituant à l'ablation du corps thyroïde sa réduction obtenue par l'exposition aux rayons X.

J'ai d'abord pratiqué des dosages de l'alexine chez des lapins de 18 mois non irradiés. J'ai fait porter cette expérience sur trois lapins issus de lapins sains, chez quatre autres issus de parents tuberculeux et enfin chez trois animaux tuberculeux eux-mêmes, mais non cachectiques. Dans ces dix cas, l'hémolyse s'est produite avec l'alexine diluée au 1/6, 1/7 ou 1/8. Chez ces 10 animaux très différents les uns des autres, mais du même âge et non irradiés, les résultats obtenus ont été tout à fait comparables.

Deux lapins ayant subi une injection quotidienne d'extraits thyroïdiens pendant les 20 jours précédant le dosage ont présenté un sérum d'une richesse normale en alexine.

Chez 12 lapins de 18 mois ayant eu le corps thyroïde irradié,

LAPINS ADULTES	TOTAL des irradiations en H.	MESURE en H de la dernière irradiation.	JOURS écoulés depuis la dernière irradiation.	DILUTION DE L'ALEXINE
				1 1 1 1 1 1 1 1 1
				2 3 4 5 6 7 8 9
<i>Sains.</i>				
173 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
171 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
174 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
<i>Issus de parents tuberculeux.</i>				
188 M	0	0	0	+ + + + + + - - -
189 M	0	0	0	+ + + + + + - - -
187 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
186 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
<i>Tuberculeux.</i>				
127 M	0	0	0	+ + + + + + + - -
128 M	0	0	0	+ + + + + ± ± - -
163 F	0	0	0	+ + + + + + + - -
<i>Thyroïde irradiée.</i>				
151 M	58	23	30	+ + + + ± - - - -
175 M	175	60	10	+ + + - - - - - -
185 M	50	50	20	+ + + + - - - - -
185 M	110	60	3	+ - - - - - - - -
<i>Tuberculeux, thyroïde irradiée.</i>				
135 M	101	30	120	+ + + + + + + - -
153 M	71	5	250	+ + + + + + ± - -
140 M	101	30	130	+ + + + + + + - -
133 M	80	30	150	+ + + + + + ± - -
141 M	101	30	150	+ + + + + + ± - -
148 F	88	30	10	+ + + - - - - - -
149 F	88	30	10	+ + + - - - - - -
150 M	58	23	105	+ + + + + - - - -
<i>Cuisse irradiée.</i>				
162 M	60	60	8	+ + + - - - - - -
171 F	30	30	18	+ + + - - - - - -
<i>Injection d'extrait thyroïdiens.</i>				
169				+ + + + + - - - -
170				+ + + + + - - - -

j'ai constaté des résultats analogues dans cinq cas où la dernière irradiation datait de 120 jours. Dans les sept autres cas où la dernière irradiation était plus récente, le sérum sanguin a paru d'autant plus riche en alexine qu'on était plus éloigné de la dernière irradiation (voir le tableau). Deux animaux ayant subi une irradiation récente des cuisses en évitant l'atteinte du corps thyroïde avaient également un sérum pauvre en alexine.

Il est difficile de tirer une conclusion d'expériences portant sur un nombre d'animaux restreint. Cependant il semble bien que l'hypothyroïdie, comme les injections d'extraits thyroïdiens, ne modifie pas la teneur en alexine du sérum.

D'ailleurs, il est admis actuellement [Breton, Massol, Minet (11)] que le titrage de l'alexine ne peut donner aucune indication pour le diagnostic ou le pronostic de la tuberculose.

D'autres travaux ont cherché à préciser le rôle du corps thyroïde dans le phénomène d'immunité.

Marbé (3), Stepanof (12) ont étudié la phagocytose chez les animaux soumis à l'opothérapie thyroïdienne. Elle serait exaltée d'après eux, notamment vis-à-vis du bacille de Koch. En outre (Marbé), l'index opsonique vis-à-vis du bacille de Koch serait augmenté par ingestion de thyroïdine et diminué par thyroïdectomie.

A côté de ces travaux, Marbé d'ailleurs a fait une communication : « Sur la diminution de la résistance des cobayes hyperthyroïdés vis-à-vis de l'infection éberthienne expérimentale ». Chez des cobayes, l'ingestion *per os* de 0 gr. 50 de corps thyroïde la veille de l'inoculation intrapéritonéale provoquerait une plus grande sensibilité des animaux au bacille d'Eberth. Alors que les témoins survivent, tous les animaux ayant ingéré du corps thyroïde mourraient.

Voilà qui s'accorde assez mal avec les précédentes conclusions du même auteur sur la phagocytose et les opsonines.

D'ailleurs, dès 1905, Lerda et Diez (13) croyaient pouvoir affirmer que les animaux éthyroïdés sont aussi résistants que les autres aux toxines microbiennes.

Frouin (5) a constaté que le pouvoir hémolytique du sérum chez des chiens éthyroïdés, maintenus en vie par un régime approprié, est supérieur à celui des animaux normaux. En outre, chez ces chiens, à la suite d'injection de toxine tétanique on obtenait un sérum antitoxique préventif, plus actif que celui des animaux normaux.

Fjeldstad (14), comme conclusion de ses travaux, estime qu'il n'existe pas de différence appréciable dans le degré d'immunité et dans la rapidité de son développement chez les lapins thyroïdectomisés et chez les lapins normaux vaccinés avec le bacille d'Eberth.

Launoy et Lévy Bruhl (15) ont étudié la résistance à l'infection spirillaire (spirille de Marchoux-Salimbeni) de 5 poules éthyroïdées (ablation totale de la glande thyroïde et ablation partielle des parathyroïdes). Aucun de ces animaux n'a succombé alors que sur 4 témoins deux sont morts. Avec une prudence qui traduit leur habitude des recherches scientifiques, ces auteurs concluent que la glande thyroïde ne joue aucun rôle essentiel dans la résistance de ces animaux à l'infection spirillaire.

La recherche du pouvoir immunisant du sérum après infection leur fait admettre que le sérum des poules éthyroïdées est aussi actif que celui des poules témoins ayant survécu.

Garibaldi, dans un travail récent, a étudié la formation des sensibilisatrices hétéro-hémolytiques des animaux thyroïdectomisés.

Il termine ainsi l'exposé de ses expériences :

« Le taux hétéro-hémolytique du sérum des lapins thyroïdectomisés et immunisés dans le courant du mois qui suit l'opération, se montre franchement supérieur à celui des témoins.

« La thyroïdectomie semble favoriser la formation d'anticorps d'immunisation ».

L'auteur rapproche en outre des faits qu'il a notés les cas d'hyper-résistance aux infections observées chez les lapins éthyroïdées [Garnier (17), Marañon (18)].

En somme, il n'existe en faveur de la thèse qui fait de l'hypothyroïdie un facteur de moindre résistance aux infections, que les travaux de Stépanof et quelques-unes des si nombreuses communications de Marbé. Les résultats qu'ils disent avoir obtenus ne prendraient une certaine valeur que si les conclusions de Pochin (19) étaient vérifiées. Cet auteur conclut de ses recherches que la mesure de l'indice opsonique peut servir à apprécier la résistance naturelle des organismes à l'égard des bacilles bovin ou humain. Mais les faits énoncés par Pochin ont été infirmés par Ungermann (20). En conséquence, la plus grande réserve s'impose ; « dans la tuberculose, le parallélisme théoriquement prévu entre le pouvoir opsonique et la résistance ne s'est pas vérifié ; aussi l'indice opsonique ne s'est-il point révélé dans cette maladie comme un élément important du pronostic ». Il me semble qu'on ne peut que souscrire à ces judicieuses observations de Bordet.

Dans l'état actuel des choses, ni l'étude de l'alexine chez les animaux éthyroïdés ou surthyroïdés, ni l'étude de la phagocytose chez les mêmes animaux, n'est susceptible d'apporter le moindre argument en faveur de l'hypothyroïdie, facteur de gravité en matière de tuberculose.

L'étude de l'évolution de la tuberculose chez les animaux éthyroïdés ou surthyroïdés semble plus capable d'élucider le problème.

BIBLIOGRAPHIE

1. FASSIN (Mlle). — *C. R. de la Soc. de Biologie*. Influence des extraits thyroïdiens sur les propriétés alexiques du sérum, 9 Mars 1907. — Influence de l'ingestion de corps thyroïde sur les propriétés alexiques du sérum, 16 Mars 1907, p. 467. — Modification de la teneur en alexine chez les animaux thyroïdectomisés, 20 Avril 1907.
2. MALVOZ. — Corps thyroïde et immunité. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, p. 69, Tome II.
3. MARBÉ. — *C. R. Soc. Biol.* Les opsonines dans les états thyroïdiens : I. Les opsonines des animaux hyperthyroïdés, 1908. Tome I, p. 1058. — II. Les opsonines des animaux éthyroïdés, 1908. Tome I, p. 1113. — III. Les opso-

- nines et la phagocytose chez les myxoédémateux, p. 642. Tome II, 1908. —
- IV. Les opsonines et la phagocytose dans les états thyroïdiens. Action directe, *in vitro*, du corps thyroïde, 16 Mai 1909, Tome I. Hypersensibilisation générale thyroïdienne : 1. Sur la diminution de la résistance des cobayes hyperthyroïdés vis-à-vis de l'infection éberthienne expérimentale, 26 Février 1910, p. 351. Tome I.
4. MULLER. — Cité par BORDET.
5. FROUIN. — Réaction d'immunité après thyroïdectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 30 Juillet 1901, p. 237.
6. LAUNOY. — *Thyroïde, parathyroïde, thymus*, 1914, p. 134. Baillière.
7. BRUN. — Cité par BORDET.
8. BORDET. — *Traité de l'immunité*. Masson, 1920,
9. NOLF. — Cité par BORDET.
10. CARLSON A. J. — *Proceed of Soc. for exp. Biol. and Med.*, vol. X., 1913, n° 3, p. 187.
11. BRETON, MASSOL, MINET. — *C. R. Soc. Biol.*, 27 Nov. 1909.
12. STEPANOF. — Thèse de médecine. Paris 1908. *C. R. Soc. Biol.*, 1908. Tome II, p. 69.
13. LERDA ET DIEZ. — Sur le pouvoir antitoxique de la thyroïde. *R. Acad. di Méd. di Torino*. XI, 18 Mars 1903, page 429.
14. FJELDSTAD. — Réactions d'immunité chez les animaux éthyroïdés. *Amer. Journal of Physiol.*, vol. XXVI, 1910, p. 72.
15. LAUNOY ET LÉVY BRUHL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 352, 1920, n° 3. *Annales de l'Institut Pasteur*; Mai 1914. Tome XVIII; Mai 1915. Tome XXIX, n° 5.
16. GARIBALDI (Americo). — Thyroïde et immunité acquise; sur l'influence de la thyroïdectomie (chez le lapin) sur la formation des sensibilisatrices hétéro-hémolytiques d'immunisation. *C. R. Soc. Biol.*, 40 janvier 1920, p. 15.
17. GARNIER. — Thèse Paris, 1899.
18. MARANON. — *La doctrina de las secreciones internas*. Madrid 1913, p. 191.
19. POCHIN. — *The Lancet*, 1909, vol. II, p. 743.
20. UNGERMANN. — *Arch. aa KK Gesundh.*, 1910, vol. XXXIV, p. 286.
- CARNOT. — *Opothérapie*. Baillière, 1914.
- JOUSSET ET PARASKEROPOULOS. — *C. R. Soc. Biol.*, 3 Juillet 1909.

CHAPITRE II

LA TUBERCULOSE ET LA FONCTION THYROIDIENNE. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

L'étude des rapports entre la fonction thyroïdienne et la tuberculose n'a guère tenté les biologistes.

On ne peut que citer pour mémoire une expérience de Giraud (1) portant sur 3 lapins tuberculeux. Un témoin mort en 4 mois, un animal soumis à la médication thyroïdienne qui a survécu le même laps de temps, un troisième animal éthyroïdé mort en 22 jours. Le lapin ne se comporte pas comme le cobaye à l'égard de l'infection tuberculeuse. Il existe des différences individuelles importantes et toute expérimentation sur le lapin doit comprendre un nombre d'animaux suffisamment grand pour corriger, dans une certaine mesure, cette cause d'erreur.

Frugoni et Grixoni (2) ont fait porter leurs recherches sur 100 lapins. Ils ont employé des extraits thyroïdiens (tablettes Burrough and Welcome), qu'ils ont fait ingérer à leurs animaux en les mélangeant au son. La dose utilisée équivalait à 0 gr. 30 de glande fraîche par jour pour chaque lot de 5 animaux. Dès maintenant, regrettons l'emploi de ces rations collectives. A la suite du traitement qui a précédé l'inoculation ou a coïncidé avec elle, ils ont observé chez leurs animaux une augmentation

(Nota). Cette étude expérimentale n'a pu être faite que grâce à la bienveillance et aux conseils de M. le Docteur Maingot, Chef du Laboratoire de Radiologie à l'hôpital Laënnec; je lui adresse ici, ainsi qu'à ses collaborateurs, mes plus vifs remerciements.

des échanges et une exaltation de l'activité sexuelle. (Ce fait est en opposition avec la clinique humaine, si on admet la théorie hyperthyroïdienne de la maladie de Basedow : impuissance et frigidité sont des signes précoces de basedowisme).

Selon les lots d'animaux, les auteurs ont injecté des bacilles de Koch (3 races différentes), des bacilles de Pfeiffer et des bacilles pseudo-tuberculeux.

Ils ne précisent pas le nombre des animaux ayant reçu les injections intraveineuses de cultures de bacilles de Koch vrais ; ils ne mentionnent aucun protocole d'expérience et confondent facilement dans leurs affirmations les animaux tuberculeux et pseudo-tuberculeux. Il serait cependant intéressant de distinguer d'autant plus que les résultats les plus probants semblent concerner la « pseudo-tuberculose », certains animaux ayant guéri et ne présentant aucune lésion à l'autopsie.

Concernant les animaux vraiment tuberculeux (inoculés avec une culture de bacilles de Koch), leurs affirmations se font plus timides. S'ils ont constaté une longue survie des animaux traités, ils ont constaté également que « dans certains cas très rares, les animaux témoins vivaient aussi longtemps que les autres, mais ils étaient moins nombreux ».

L'absence de tout fait précis diminue singulièrement la valeur de ce travail.

En 1915, Webb (3) a pratiqué chez des cobayes l'ablation totale ou partielle du corps thyroïde. Chez les témoins, il se livrait à un simulacre d'opération avec mise à nu de la glande. Il inoculait, ses animaux par voie sous-cutanée un mois après l'intervention.

Webb a obtenu les résultats suivants :

Série A : ablation des $3/4$ du parenchyme thyroïdien. Alors que les animaux témoins étaient cachectiques, les autres étaient gras et semblaient encore en bonne santé.

Les lésions locales étaient plus fréquentes et plus importantes chez les témoins.

Série B. et C : ablation de la totalité du parenchyme thyroïdien.

Les cobayes éthyroïdés mouraient plus tôt que les témoins et présentaient à l'autopsie des lésions plus étendues.

Voici des faits assez contradictoires qui s'expliquent peut-être par la moindre gravité de la thyroïdectomie partielle. Ces travaux méritent les mêmes critiques que ceux, plus récents, de Mlle Bernard.

Mlle Bernard (4) a exposé les résultats d'une série d'expériences portant sur des lapins éthyroïdés chirurgicalement.

1^{re} expérience. — Douze jours après thyroïdectomie, 2 animaux reçoivent 2 milligrammes de bacilles bovins par voie intraveineuse. Ils vivent respectivement 27 et 29 jours. Les 2 témoins vivent chacun 53 jours.

2^e expérience. — Seize jours après thyroïdectomie, 2 animaux reçoivent 1 mmgr. 5 de bacilles bovins par voie intraveineuse. Ils survivent 45 et 47 jours. Les 2 témoins survivent 67 et 60 jours. Celui qui a vécu le moins longtemps a été l'objet d'un simulacre d'opération.

3^e expérience. — Dix-neuf et vingt-et-un jours après thyroïdectomie, 2 lapins reçoivent 1 milligramme de bacilles bovins par voie intraveineuse. Ils vivent respectivement 63 et 43 jours. Les témoins vivent 66 et 58 jours.

4^e expérience. — Sept jours après thyroïdectomie 2 lapins reçoivent dans la veine marginale de l'oreille 1 milligramme de bacille bovin. Le premier survit 37 jours, le dernier survit 38 jours mais peut-être mort accidentellement, morsure au flanc. Les deux témoins vivent 68 et 58 jours.

Ces expériences prouvent surtout que le traumatisme opératoire est considérable et que les animaux opérés résistent moins à la tuberculose que les témoins; les inoculations en effet ont été trop proches de l'intervention chirurgicale. Dans l'expérience III qui n'a donné aucun résultat, l'inoculation avait été plus tardive. Il y aurait eu intérêt à n'inoculer les animaux que

plusieurs mois après l'intervention. Mlle Bernard estime la thyroïdectomie peu traumatisante. Elle base cette affirmation sur le fait que deux lapins éthyroïdés non inoculés ont survécu. L'un d'eux cependant 5 mois après l'intervention avait perdu 240 grammes; chez un animal de 2 kgr. 150, c'est une perte de poids sérieuse.

D'autre part, le lapin chez lequel elle a pratiqué un simulacre d'opération a survécu moins que l'autre témoin et pourtant ce simulacre d'opération n'a pas traumatisé le récurrent comme le fait se produit si souvent au cours de la thyroïdectomie vraie. C'est d'ailleurs la facilité avec laquelle on lèse le récurrent qui avait fait considérer le lapin comme un mauvais animal d'expérience pour la thyroïdectomie [Swale Vincent et Jolly (5)].

Les expériences de Mlle Bernard ont été faites avec des doses trop fortes de bacilles. Les lots d'animaux ont été trop peu nombreux. Outre la 3^e expérience qui n'est pas probante, la 4^e a été partiellement faussée du fait d'un accident.

Il me semble que ces recherches devraient être reprises sur d'autres bases pour permettre d'en tirer toutes les déductions qu'elles comportent.

La thyroïdectomie est une opération grave chez le lapin. Correctement faite, elle n'entraîne pas la mort de l'animal, mais malgré toutes les précautions, on traumatise souvent un récurrent. L'animal est lent à se remettre; du fait du choc opératoire, il est moins résistant pendant un laps de temps inconnu. D'autre part, la suppression brutale de la glande thyroïde n'est pas comparable au syndrome hypothyroïdien observé chez l'homme. Chez celui-ci, l'insuffisance glandulaire consécutive à la déchéance du parenchyme thyroïdien survient lentement, progressivement. Des suppléances peuvent s'établir et leur importance ne saurait être déterminée.

Il m'a semblé que les rayons de Roentgen pourraient remplacer avantageusement le bistouri et je pense que leur action

mesurée, lente, progressive, est plus comparable à un processus pathologique spontané.

Cela ne veut pas dire que la méthode soit parfaite. Pour obtenir une déchéance thyroïdienne certaine se traduisant cliniquement par la diminution de l'activité génitale, la stérilité, la torpeur, la sécheresse du poil, pour obtenir des aspects dégénératifs thyroïdiens à l'examen histologique, il faut employer des doses considérables de rayons : d'où modifications et lésions du sang, d'où radiodermite.

En outre, si on ne veut pas trop compliquer la technique; l'irradiation du corps thyroïde entraîne l'irradiation des parathyroïdes et d'un segment de la moelle épinière, segment bien proche du bulbe.

Ce dernier point ne m'a pas arrêté; en admettant qu'il existe à ce niveau des modifications légères (on sait le peu de sensibilité du tissu nerveux aux rayons), elles ne m'ont jamais paru prendre une importance quelconque.

Les modifications du sang peuvent être obtenues symétriquement chez les témoins. Il suffit d'irradier des régions richement vascularisées et ne comprenant pas de viscères importants. La cuisse chez le lapin avec sa vascularisation intense est la zone de choix pour l'irradiation des témoins.

Weinberg (6), dans des travaux récents, a cru pouvoir affirmer que l'irradiation n'a aucune action sur l'infection tuberculeuse. Ce qui est vrai sans doute pour une irradiation modérée doit être faux quand les irradiations sont telles qu'une anémie grave peut en résulter. C'est pourquoi dans deux de mes expériences, j'ai irradié mes animaux témoins.

La radiodermite, quand elle s'accompagne de lésions suppuratives, doit également être un facteur d'aggravation. J'ai estimé cependant qu'il fallait l'éviter aux témoins, devant l'impossibilité où j'étais de créer des lésions rigoureusement semblables.

Telle qu'elle a été pratiquée, mon expérience comporte des causes d'erreur. Les principales sont : l'irradiation du bulbe et

la radiodermite. Mais en somme, s'il y a inégalité entre les animaux hypothyroïdiens et les témoins, elle est entièrement à l'avantage de ces derniers. Ce fait est à retenir, étant donné les résultats obtenus.

Les irradiations ont été pratiquées avec un tube Coolidge, (filtre de 40/10). Les résultats de l'irradiation ont tous été contrôlés histologiquement. Les lésions dégénératives étaient décelables dès 35 H., très importantes de 80 à 100 H. La désorganisation de la glande était presque complète à partir de 120 H. J'ai pensé qu'il serait intéressant de faire figurer ici un de ces corps thyroïdes en voie de déchéance. Les lésions régressives y sont très nettes. Le détail des irradiations sera donné avec chacune des observations de lapin.

J'ai fait porter mon travail sur 36 lapins divisés en 5 lots, chacun de ces lots ayant servi à une expérience.

1^{er} LOT. — J'ai essayé de réaliser une tuberculose suraiguë (type Yersin) chez 2 lapins au moyen de bacilles aviaires. Les 2 animaux ont reçu 3 milligrammes de bacilles dans la veine marginale de l'oreille, le 2 mars 1921. Voici les 2 observations :

L. n° 10. — Lapin mâle né en Mars 1920 (100 H. sur le corps thyroïde. Poids le 2 Mars 1921 : 3 kilogrammes. Poids le 23 Mai 1921 : 2 kg. 600. Sacrifié à cette date.

L. n° 10 bis. — Témoin. Lapin mâle né en Mars 1920. Poids le 2 Mars 1921 : 2 kgr. 400. Poids le 23 Mai 1921 : 2 kilogrammes.

À l'autopsie il existait dans les poumons des nodules disséminés chez le n° 10 bis; plus rares mais plus volumineuses (petite cavité de la base) chez le n° 10.

On ne peut tenir grand compte de cette expérience, la forme de tuberculose recherchée n'ayant pas été réalisée, du fait sans doute de l'atténuation de la culture.

2^e LOT. — Neuf lapins ont reçu par voie intraveineuse 8/10^e de milligramme de bacilles de Koch (culture isolée directement par M. Kuss d'un pus de pyopneumothorax chez l'homme. La

culture virulente pour le lapin n'est peut-être qu'une culture bovine transmise à l'homme).

L'inoculation a eu lieu le 22 mars 1921 ; elle a porté sur cinq animaux rendus hypothyroïdiens par irradiation et sur quatre témoins.

L. 143. — Mâle né en Mars 1920 (140 H sur le corps thyroïde par doses de 20 H commencées le 12 Novembre 1921 terminées le 8 Février 1921). Poids le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 550. Mort par asphyxie le 12 Avril 1921, poids : 2 kgr. 200.

L. 144. — Mâle né en Mars 1920 (71 H sur le corps thyroïde par doses de 5 H et de 1 H commencées le 5 Octobre 1920, achevées le 18 Février 1921). Poids le 22 Mars 1921 : 3 kgr. 050. Mort par asphyxie le 9 Avril 1921. Poids : 2 kgr. 350.

L. 145. — Mâle né en Mars 1920 (71 H sur le corps thyroïde par doses de 5 H et de 1 H commencées le 5 Octobre 1921 achevées le 18 Février 1921). Poids le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 350. Mort par asphyxie le 11 Avril 1921. Poids : 1.800 grammes.

L. 146. — Femelle née en Mars 1920 (71 H sur le corps thyroïde par doses de 5 H et de 1 H commencées le 5 Octobre 1921 achevées le 18 Février 1921). Poids : le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 550. Mort par asphyxie le 11 Avril 1921. Poids : 2 kgr. 200.

Ces 4 animaux ont présenté une histoire clinique absolument analogue et ont survécu respectivement 18, 20, 20 et 21 jours. A l'autopsie, ils présentaient des poumons blanchâtres. Leur aspect rappelait la semoule. Il s'agissait d'une granulie pulmonaire confluyente généralisée à très petits grains. Il n'existait aucune lésion macroscopique des autres viscères.

L'examen histologique a permis d'étudier le détail des lésions granuliques pulmonaires. Granulie très jeune banale. A noter cependant, malgré l'âge des lésions, quelques points caséeux au centre des follicules. En dehors de ces lésions pulmonaires cause de la mort, il existait des follicules tuberculeux dans tous les viscères (foie, reins, thymin, thyroïde, ovaires, etc.) et dans les muscles.

L. 141. — Mâle né en Mars 1920 (101 H sur le thyroïde; 71 par doses de 5 et 1 H du 5 Octobre 1920 au 18 Février 1920 et 30 H le 14 Juin 1921). Poids le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 060. Le 14 Avril 1921, il a beaucoup maigri (poids 1.800 grammes) et présente une dyspnée intense; il est véritablement asphyxique. Peu à peu, il semble se remettre. Voici le résultat de quelques-unes des pesées :

Le 15 Juin 1921 : 2 kilogrammes; le 31 Juillet 1921 : 2 kgr. 100; le 6 Septembre 1921 : 2 kgr. 040; le 1^{er} Octobre 1921 : 2 kgr. 170; le 13 Octobre 1921 : 2 kgr. 280.

Guéri cliniquement à cette date il est sacrifié. L'autopsie promet de constater le bon état général de l'animal qui est très gras, mais il présente au niveau des poumons de gros foyers de pneumonie caséuse qui occupent les bases. Le foyer de la base gauche se continue avec un foyer hépatisé blanc, allongé qui longe le bord postérieur du poumon de la base au sommet. Les lésions sont très étendues, mais semblent très bien limitées.

Grosses lésions rénales.

L'examen histologique confirme les données macroscopiques. Bacilles dans les lésions.

L. 165. — Témoin. Femelle née en Mars 1920. Poids le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 250. Portée de 5 petits, nés le 28 Mars 1921, morts le 8 Avril 1921. La mère meurt asphyxique le 14 Avril 1921. Poids : 1 kgr. 770.

L. 168. — Témoin. Mâle né en Mars 1920. Poids le 22 Mars 1921 : 2 kgr. 850. Meurt asphyxique le 10 Avril 1921. Poids : 2 kilogrammes.

L. 167. — Témoin. Femelle née en Juillet 1920. Poids le 22 Mars 1921 : 3 kgr. 300. Portée de 5 petits le 30 Mars 1921. Meurt asphyxique le 16 Avril 1921. Poids : 2 kgr. 400.

Ces trois animaux présentaient des lésions macroscopiques et microscopiques superposables à celles présentées par les lapins 143, 144, 145, 146. Un détail particulier : le 167 avait de l'ascite.

L. 166. — Témoin. Mâle né en Juillet 1920. Le 22 Mars 1921, poids : 2 kgr. 210. Le 14 Avril 1921, état cachectique, dyspnée intense (poids : 1930 grammes). Il se remet lentement. Le 20 Mai 1921, il est cliniquement guéri. Poids le 27 Juin 1921 : 2 kgr. 450. Il est alors sacrifié. A l'autopsie, on constate que l'animal est très gras. Il présente un assez grand nombre de grosses granulations au niveau des reins. L'examen histologique des lésions pulmonaires montre qu'il s'agit de lésions de type pneumonique, mais sans aucun point caséux. Les cellules épithélioïdes remplissent des groupes d'alvéoles. Elles ne semblent présenter aucune tendance à dégénérer. Il existe quelques bacilles parmi ces cellules épithélioïdes. Pas de lésions caséuses dans le rein.

En résumé, si on fait abstraction du n° 141 et du n°, 166 chez lesquels la tuberculose a évolué de façon tout à fait anormale et a même cliniquement paru guérir, les animaux irradiés ont eu une survie moyenne de 20 jours et les témoins une survie moyenne de 22 jours.

En étudiant de près, les résultats de cette expérience sur les neuf animaux, on constate que ni l'âge, ni le sexe, ni la gravité, ni le poids des animaux ne semblent être intervenus dans l'évolution de la maladie. Les deux animaux qui ont survécu largement n'étaient pas du même âge, l'un était irradié, l'autre ne l'était pas. La cause de leur survie exceptionnelle demeure inexplicable.

Quoi qu'il en soit, la brutalité de l'affection ne permet pas de tirer de conclusions de cette expérience. L'inoculation a été pratiquée à dose trop forte pour qu'on en puisse tirer une déduction quelconque.

3^e LOT. — Cinq lapins ont reçus par voie intra-veineuse un milligramme de bacilles bovins le 10 Mars 1921 : trois animaux hypothyroïdiens et deux témoins.

L. 130. — Femelle née en Mars 1920 (140 H sur le corps thyroïde par doses de 20 H commencées le 2 Novembre 1920 et terminées le 6 Février 1921). Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 280. Mort le 30 Avril 1921. A l'autopsie, on trouve quelques gros tubercules épars dans les poumons et quelques granulations rénales discrètes. Il existe des foyers congestif pulmonaires, de la péricardite hémorragique. L'animal a succombé à l'épidémie qui sévissait alors sur le chenil (Pasteurellose). Radiodermite.

L. 131. — Mâle né en Mars 1920 (160 H sur le corps thyroïde : 13 séances de 10 H du 19 Octobre 1920 au 18 Février 1921 ; une séance de 30 H le 7 Juin 1921). Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 435. Mort le 27 Septembre 1921. Poids : 1 kgr. 730.

Grosses lésions confluentes des bases : broncho-pneumonie caséuse avec cavités multiples. Au niveau des reins, quelques grosses granulations. Lésions de radiodermite.

L'examen histologique montre au niveau des lésions pulmonaires une importante réaction scléreuse avec, à ce niveau, aspect métaplasique de l'épithélium alvéolaire.

L. 132. — Femelle née en Mars 1920. (65 H sur le corps thyroïde (13 séances de 5 H du 19 Octobre 1920 au 18 Février 1921. Poids : le 27 Juillet 1921 : 2 kgr. 450. Mort le 14 Avril 1921. Poids : 1 kgr. 880. Granulie pulmonaire généralisée typique. Quelques granulations dans les reins.

L. 160. — Témoin femelle née en Mars 1920. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 950. Morte le 1^{er} Avril 1921. Poids : 2 kgr. 210. Autopsie : pleurésie séro-fibrineuse droite. Granulie pulmonaire généralisée ; quelques granulations rénales.

L. 161. — Témoin mâle, né en Mars 1920. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 320. Mort le 10 Août. Poids : 1 kgr. 980. Petites lésions cavitaires des 2 bases très limitées. Grosses lésions rénales, hémorragiques à gauche.

En résumé, dans cette expérience III, la survie des animaux irradiés (exception faite du 130, mort de pasteurellose) a atteint 89 jours, celle des animaux témoins 89 jours. A noter que le 131 présentait de graves lésions de radiodermite. Il n'est pas possible de tirer de cette expérience une conclusion précise ; l'inoculation a été faite certainement à une dose trop considé-

nable. A noter cependant que le bacille s'étant montré moins virulent que dans l'expérience II, les différences individuelles sont plus nettes. On commence à entrevoir le rôle de l'élément terrain. La moyenne de survie des femelles a été de 35 jours, celle des mâles de 150. Deux des femelles cependant étaient isolées et non pleines. Pensant que l'élément terrain jouerait un rôle d'autant plus net que l'inoculation serait moins massive, j'ai réservé la plus grande quantité d'animaux pour l'expérience IV.

4^e LOT. — Treize lapins ont reçu dans la veine marginale de l'oreille 1/10 de milligramme de bacilles bovins virulents (même culture que dans l'expérience III). Huit étaient des hypothyroïdiens par irradiation. Cinq étaient des témoins mais avaient reçu sur les cuisses des doses de rayons à peu près semblables à celles des animaux à corps thyroïde irradiés.

L. 136. — Femelle née en Mars 1920 (140 H sur le corps thyroïde; 7 séances du 20 H du 12 Novembre 1920 au 8 Février 1921). Poids : 2 kgr. 800 le 10 Mars 1921. Une portée de 5 petits le 22 Mai 1921. Mort le 17 Juin 1921.

Autopsie. Ascite considérable. Poumons : lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse nodulaire généralisée. Petite cavité à une base. Reins : quelques tubercules discrets mais assez volumineux. Histologiquement : tubercules caséux des reins. Radiodermite.

L. 134. — Femelle née en Mars 1920 (50 H sur le corps thyroïde; 10 séances de 5 H du 9 Novembre 1921 au 18 Février 1921. Poids : 2 kgr. 480. Cachexie et mort le 25 Juin 1921. Poids : 1 kgr. 800.

Autopsie : Poumon » double pneumonie caséuse des bases. Quelques granulations tuberculeuses dans les reins. Histologiquement : Assez nombreux follicules tuberculeux au niveau des reins.

Ces deux animaux sont morts de tuberculose pulmonaire.

L. 137. — Mâle né en Mars 1920 (71 H sur le corps thyroïde en séances de 1 et de 5 H du 5 Octobre 1920 au 18 Février 1921. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 310. Mort le 4 Juillet 1921. Poids : 2 kgr. 050, donc peu cachectique.

Autopsie : Animal assez gras. Poumons : Trois ou quatre granulations à chaque base. Foyers de congestion pulmonaire et péricardite.

L. 139. — Mâle né en Mars 1920 (140 H sur le corps thyroïde en 7 doses de 20 H du 10 Novembre 1920 au 8 Février 1921). Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 540. Mort le 28 Juillet 1921. Poids : 2 kgr. 480.

Autopsie : animal très gras. Quelques grosses granulations éparses dans les poumons. Foyers congestifs. Histologie : tuberculose caséuse du rein. Radiodermite.

Le 137 et le 139 sont morts de la septicémie spontanée du lapin. Le bacille a été cultivé par ponction intra-cardiaque *in extremis*.

L. 138. — Mâle né en Mars 1920 (71 H sur le corps thyroïde en doses de 5 H et 1 H du 5 Octobre 1920 au 18 Février 1921). Poids : 2 kgr. 335 le 10 Mars 1921; 2 kgr. 480 le 30 Août 1921; 2 kgr. 170 le 23 Septembre 1921; 2 kgr. 550 le 21 Octobre 1921; 1 kgr. 600 le 6 Novembre 1921, mort.

Autopsie. — Poumons : Nodules tuberculeux assez limités aux bases. Au niveau des reins, grosses lésions paraissant surtout scléreuses. Examen histologique.

L. 133. — Mâle né en Mars 1920 (80 H sur le corps thyroïde; 10 doses de 5 H du 9 Novembre 1920 au 18 Février 1921 et une dose de 30 H le 31 Mai 1921.

Poids : 2 kgr. 680 le 10 Mars 1921; 2 kgr. 820 le 21 Octobre 1921; 2 kgr. 300 le 6 Novembre 1921; 1 kgr. 850 le 15 Novembre 1921, mort.

Autopsie. — Poumons : Nodules tuberculeux aux bases. Lésions très limitées : Reins paraissant macroscopiquement très scléreux.

L. 135. — Mâle né en Mars 1920 (101 H sur le corps thyroïde, 15 séances de 5 H et 1 H du 5 Octobre 1920 au 18 Février 1921. Une dose de 30 H le 31 Mai 1921. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 350; 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 300. Mort, le 15 Décembre 1921 : 1 kg. 850.

Autopsie. — Poumons : Lésions nodulaires discrètes des bases. Reins : Grosses lésions paraissant scléreuses. Quelques nodules tuberculeux dans les testicules. Enormes surrénales (1, 36).

Histologie : Lésions de sclérose rénale, très marquée.

Surrénale gauche détruite par une masse caséuse tuberculeuse. Quelques glomérules en voie de régression à la périphérie. Surrénale droite hyperplasique.

L. 140. — Mâle né en Mars 1920 (101 H sur le corps thyroïde : 15 doses de 5 et 1 H du 5 Octobre 1920 au 18 Février 1921. Une dose de 30 H le 7 Juin 1921).

Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 720, le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 700; le 6 Novembre 1921 : 2 kgr. 300, le 15 Décembre 1921 : 1 kgr. 950 sacrifié.

Autopsie : Kystes (d'origine parasitaire) occupant les 2/3 du volume du thorax. Poumons : Quelques grosses granulations dans les poumons. L'une est pédiculée et est creusée d'une importante cavité. Grosses lésions des reins paraissant scléreuses. Assez grosses surrénales; la gauche est surmontée d'un assez gros adénome.

En somme, sur ces huit animaux, deux sont morts de tuberculose pulmonaire. Six ont limité leurs lésions pulmonaires et guéri, mais sclérosé leurs reins. Les lésions rénales considérables ont causé sans doute la mort. A noter les lésions surrénales chez le 135.

L. 161. — Témoin; femelle née en Mars 1920. Poids : 3 kgr. 060 le 10 Mars 1921. (70 H sur les cuisses). Portée de 3 petits le 25 Mars 1921. Portée de 8 petits le 25 Avril 1921, morts le 29 Avril 1921. Mort le 5 Mai 1921. Poids : 1.900 grammes.

Autopsie. — Poumons : Broncho-pneumonie tuberculeuse nodulaire généralisée. Reins : quelques granulations.

L. 174. — Témoin. Mâle né en Mars 1920. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 700. (110 H sur les cuisses). Mort le 15 Avril 1921. Poids : 1,780 grammes.

Autopsie : Lésions rigoureusement semblables à celles du n° 164.

L. 153 bis. — Témoin. Mâle, né en Mars 1920. Poids le 10 Mars 1921 : 2 kgr. 680. (100 H sur les cuisses). Mort le 18 Juin 1921. Poids : 2 kgr. 400.

Autopsie. — Animal non cachectique. Poumons. Grosses granulations aux bases avec lésions cavitaires. Foyers congestifs pulmonaires. L'animal est mort de septicémie spontanée du lapin.

L. 162. — Témoin. Mâle, né en Mars 1920, le 10 Mars 1921 : Poids : 2 kgr. 350 (100 H sur les cuisses); le 23 Septembre 1921 : 2 kgr. 440; le 1^{er} Octobre 1921 : 2 kgr. 185; le 4 Octobre 1921 : 1 kgr. 900; le 5 Octobre 1921 : 1 kgr. 800, mort.

Autopsie : Lésions pulmonaires très limitées aux bases (lésions cavitaires). Reins. Très grosses lésions scléreuses. L'examen histologique décèle, outre les lésions scléreuses, des lésions caséuses du rein. Les surrénales sont très grosses, couvertes d'adénomes. Un follicule tuberculeux est constitué uniquement par des cellules géantes.

L. 163. — Témoin. Femelle née en Mars 1920. (100 H sur les cuisses). Portée le 5 petits le 20 Avril 1921. Le 10 Mars 1921, poids : 3 kgr. 200; le 31 Août 1921 : 2 kgr. 890; le 16 Septembre 1921 : 2 kgr. 820; le 8 Octobre 1921 : 2 kgr. 330; le 18 Octobre 1921 : 1 kgr. 945, mort.

Autopsie. — Poumons : Lésions nodulaires (cavitaires), très limitées au niveau des bases. Reins. Lésions scléreuses très marquées. Histologie. Outre les zones de scléroses rénales, il existe des lésions caséuses très importantes surtout au niveau du bassinet. Plusieurs gros follicules tuberculeux dans la surrénale gauche. Ils sont uniquement constitués de cellules géantes.

En résumé, sur ces 5 témoins:

2 sont morts de tuberculose pulmonaire subaiguë.

3 n'ont présenté que des lésions limitées au niveau des poumons. Un de ces trois animaux est mort d'une épidémie intercurrente. Les deux autres ont vu évoluer une tuberculose scléro-caséuse du rein à laquelle ils ont succombé.

Abstraction faite des trois animaux morts de septicémie spontanée du lapin, la survie moyenne des lapins hypothyroïdiens a été de 204 jours; la survie moyenne des témoins a atteint 126 jours seulement.

5^e LOT. — Six lapins, appartenant à une même portée, nés en Octobre 1920 ont reçu dans la veine marginale de l'oreille 1/10 de mgr. de bacilles bovins virulents (même culture que dans les expériences III et IV). Puis quelques mois plus tard, ils ont reçu 2 milligrammes de bacilles bovins très peu virulents (ces bacilles n'ont pas tuberculisé tous les lapins neufs auxquels

ils ont été injectés). Enfin, plus tard encore on leur a injecté dans la veine 5 milligrammes de bacilles bovins très virulents (culture Vallée). Ces 3 inoculations ont eu lieu le 30 Juillet 1921, le 16 Septembre 1921 et enfin le 1^{er} Décembre 1921.

Voici les observations des trois lapins hypothyroïdiens :

L. 150. — Mâle. (58 H sur le corps thyroïde en séances de 5-10 et 23 H pratiquées du 12 Avril 1921 au 14 Juin 1921). Poids le 31 Août 1921 : 1 kgr. 960 ; le 16 Septembre 1921 : 2 kgr. 150 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 470 ; le 5 Décembre 1921 : 2 kgr. 270. Mort le 9 Décembre 1921, huit jours après la 3^e inoculation. Lésions œdémateuses et congestives des poumons. Gros cœur. Rate énorme.

L. 149. Femelle (88 H sur le corps thyroïde du 12 Avril 1921 au 19 Octobre 1921). Poids le 31 Août 1921 : 2 kgr. 150 ; le 16 Septembre 1921 : 2 kgr. 300 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 450 ; le 5 Décembre 1921 : 2 kgr. 520. Mort le 8 Décembre 1921 : 7 jours après la dernière inoculation ; mêmes lésions que le 149, rate énorme, 12 grammes.

L. 148. — Femelle (88 H sur le corps thyroïde du 12 Avril 1921 au 19 Octobre 1921). Poids le 31 Août 1921 : 2 kgr. 120 ; le 16 Septembre 1921 : 2 kgr. 200 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 460. Mort le 2 Décembre 1921, 12 heures après la dernière inoculation. Aucune lésion macroscopique visible.

Voici les observations des 3 témoins :

L. 169. — Mâle. Poids : le 31 Août 1921 : 2 kgr. 600 ; le 19 Septembre 1921 : 2 kgr. 700 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 950 ; le 5 Décembre 1921 : 3 kgr. 010. Mort le 6 Décembre 1921, 5 jours après la 3^e inoculation. Lésions œdémateuses des poumons. Rate énorme, 41 grammes.

L. 170. — Femelle (90 H sur les cuisses en 3 séances de 30 H du 10 Octobre 1921 au 15 Novembre 1921). Poids le 31 Août 1921 : 2 kgr. 660 ; le 19 Septembre 1921 : 2 kgr. 760 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 910 ; le 5 Décembre 1921 : 2 kgr. 950. Mort le 12 Décembre 1921 : 9 jours après la dernière inoculation. Lésions œdémateuses des poumons. Grosse rate.

L. 171. — Femelle (90 H sur les cuisses en 3 séances de 30 H du 10 Octobre 1921 au 15 Novembre 1921). Poids le 31 Août 1921 : 2 kgr. 580 ; le 19 Septembre 1921 : 2 kgr. 750 ; le 21 Octobre 1921 : 2 kgr. 850 ; le 5 Décembre 1921 : 2 kgr. 925. Mort le 12 Décembre 1921, 9 jours après la dernière inoculation. Lésions œdémateuses des poumons. Grosse rate.

En résumé, un seul animal, le 148, est mort dans les heures qui ont suivi l'inoculation, présentant les phénomènes d'hypersensibilité qui sont la règle au cours des réinfections massives.

On sait les rapports étroits qui existent entre ces phénomènes d'hypersensibilité et les phénomènes d'immunité. Hamburger (7) étudiant les réinoculations, a pu dire qu'en variant les doses de la réinfection, on peut à volonté faire apparaître le phénomène allergique sous sa face hypersensibilité ou sa face

immunité. « Hypersensibilité et immunité vont toujours de pair dans ces expériences de réinfection avec des bacilles vivants » [Rolland (8)].

Or le lapin 148, le seul immunisé du lot, était un animal hypothyroïdien.

Les cinq autres lapins sont morts de tuberculose granulique généralisée, tellement généralisée même que le terme granulique ne doit être entendu ici qu'au sens histologique du mot.

Celui qui est mort le premier, le 169, un mâle, le plus robuste des témoins avait reçu 10 injections d'extrait thyroïdien (1 cmc) dans les 20 jours précédant la 3^e inoculation.

Les quatre autres animaux, deux hypothyroïdiens et deux témoins sont morts à peu près dans les mêmes délais.

Cette expérience V comporte un trop petit nombre d'animaux. Je me contente donc de l'exposer sans chercher à en déduire quoi que ce soit.

De ces 5 expériences, il me semble qu'on est en droit de tirer les conclusions suivantes :

1^o La déchéance thyroïdienne ne favorise pas le développement de la tuberculose chez le lapin.

2^o Quand l'inoculation est pratiquée à dose faible, il semble qu'elle contrarie plutôt le développement de la tuberculose. Il serait intéressant pour l'affirmer définitivement de reproduire l'expérience IV sur un lot d'animaux trois fois plus considérable.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIRAUD. — *Le corps thyroïde des tuberculeux*. Thèse de Paris, 1908.
2. FRUGONI ET GRIXONI. — *Berl. Klin. Woch.*, 21 Juin 1909. Tome I, p. 1161.
3. G. B. WEBB. — *Journ. Lab. and Clin. Med.*, Mars 1916.
4. Mlle S. BERNARD. — *Glande thyroïde et tuberculose. Influence de la thyroïdectomie sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin*. Thèse de Paris, 1921.
5. SWALE VINGENT ET JOLLY. — *Journ. of Physiology.*, vol. XXXII, 1903, p. 63, vol. XXXIV, 1906.
6. WEINBERG. — Influence de l'exposition aux rayons X sur l'évolution de la tuberculose. *Sweizerische Medizinische*, n° 22. Wochenschrift, Bâle.
7. HAMBURGER cité par ROLLAND.
8. ROLLAND. — *Etude sur le phénomène de Koch*. Thèse Paris, 1914.

CHAPITRE III

LE CORPS THYROÏDE DES TUBERCULEUX

Morin (de Leysin) (1) a signalé le premier en 1895 la fréquence de l'atrophie du corps thyroïde chez les tuberculeux.

En 1906, il a repris l'étude clinique du corps thyroïde des tuberculeux chez 348 malades. Il a constaté que « la maladie suivait une marche favorable chez 87 p. 100 des malades à thyroïde normale ou hypertrophiée; cette proportion n'était plus que de 37,8 p. 100 chez les tuberculeux à glande atrophiée. Au contraire, les états stationnaires ou les aggravations qui étaient l'exception pour les premiers (10 p. 100 et 2 p. 100) atteignaient pour les seconds 33,3 p. 100 et 28,9 p. 100 ».

C'est à la palpation que Morin s'est adressé pour apprécier cliniquement le volume du corps thyroïde. Or, en matière de corps thyroïde, la palpation est un moyen d'exploration trompeur ainsi qu'on peut s'en convaincre par la pratique régulière des autopsies. Récemment encore, chez un Parkinsonnien très maigre à corps thyroïde, non palpable j'ai découvert à l'autopsie un corps thyroïde triple du volume normal. Des faits de ce genre sont d'observation courante.

D'ailleurs, l'étude du volume de la glande thyroïde ne semble pas devoir fournir de résultats intéressants. Le corps thyroïde est la seule glande close, comprenant outre les cellules qui sécrètent, une très importante réserve de matière sécrétée. Le volume du corps thyroïde est souvent fonction de cette réserve. Or, dans certains cas, il s'agit évidemment d'une substance stagnante

et son abondance ne permet nullement de mesurer l'activité glandulaire. Certains goitreux hypothyroïdiens sont porteurs de goîtres colloïdes énormes et le volume du corps thyroïde permet si peu de juger l'activité glandulaire qu'on peut voir des accidents d'hyperthyroïdisme suraigu, mortels, survenir après ablation chirurgicale des 7 ou 8 dixièmes de la glande.

*
* *

Pour les mêmes raisons, l'analyse chimique ne peut guère donner de résultats. De nombreux auteurs [Labbé, Vitry et Giraud (2); Parhon, Dimitresco et Nissipesco (3); Marine et Lenhart (4)] ont cru pouvoir affirmer que la quantité d'iode contenue dans le corps thyroïde mesurait assez exactement son activité glandulaire. En pratique, les résultats fournis par la recherche et le dosage de l'iode ont été contradictoires. Si l'iode n'est pas contenu en totalité dans la matière colloïde [Claude et Blanchetière (5)], il faut admettre, et ces derniers auteurs en conviennent, que dans une grande majorité de cas la quantité d'iode varie avec la quantité de matière colloïde. Rien ne permet de supposer que la quantité de matière colloïde traduise le degré d'activité de la glande. Le corps thyroïde du fœtus ne contient pas de matière colloïde; en dehors de Fenger (6), tous les auteurs admettent qu'il ne contient pas d'iode. On ne peut cependant mettre en doute l'activité de la glande pendant la vie fœtale. Tous les biologistes s'accordent pour attribuer au corps thyroïdé un rôle de premier plan dans le développement de l'individu.

*
* *

L'étude histologique du corps thyroïde des tuberculeux a été abordée longuement par Roger et Garnier (7), puis par Giraud (8).

Ces auteurs ont surtout insisté sur la sclérose du corps thy-

roïde, sclérose attribuée aux toxines tuberculeuses et qui mesurerait en quelque sorte la durée de la maladie. Ils ont décrit minutieusement cette sclérose et les lésions dégénératives des épithéliums qui en seraient la conséquence; souvent ils auraient constaté une véritable desquamation des épithéliums dans les vésicules. Dans un cas unique, Roger et Garnier ont vu les cellules épithéliales proliférer dans la matière colloïde. Giraud, dans son étude, portant sur trente cas n'a jamais constaté ce fait.

Dès 1913, j'ai repris cette question (9) et j'ai coupé un grand nombre de corps thyroïde. Pour me mettre à l'abri d'un certain nombre de causes d'erreur, j'ai négligé l'étude des cas où l'alcoolisme et la syphilis pouvaient être incriminés. J'ai constaté les faits suivants :

La tuberculose du corps thyroïde qui est considérée comme exceptionnelle se rencontre encore assez fréquemment. Sans la rechercher systématiquement, j'ai pu en découvrir 3 cas (sur 131). Dans les 3 cas, il s'agissait d'un unique follicule tuberculeux, lésion histologique chez des tuberculeux chroniques morts au cours d'une poussée granulique terminale. Expérimentalement, d'ailleurs chez le lapin j'ai pu obtenir avec la plus grande facilité des follicules tuberculeux dans le corps thyroïde. Quand les animaux sont inoculés à une dose suffisante pour les tuer en moins de 35 jours on constate outre la granulie pulmonaire qui a causé la mort, des follicules tuberculeux dans tous les viscères; les muscles ne sont pas épargnés. Les lésions tuberculeuses thyroïdiennes n'ont que la valeur d'un épiphénomène qui atteste en quelque sorte la sévérité du processus infectieux.

J'ai autopsié 3 goîtreuses mortes tuberculeuses. Dans les 3 cas, il s'agissait de malades ayant atteint la ménopause. Une fois le goître était unilatéral, parenchymateux : l'épithélium thyroïdien était cubique, les follicules ne contenaient que très peu de matière colloïde. L'autre lobe était intact, présentant même des signes de grande activité. Il existait dans ce lobe sain un petit tubercule microscopique.

Dans les 2 autres cas, il s'agissait de goîtres kystiques. .

A noter d'ailleurs que les kystes thyroïdiens microscopiques sont assez fréquents au cours de la tuberculose pulmonaire. Leur grande fréquence dans le corps thyroïde de malades ayant succombé aux affections les plus diverses ne permet pas d'en tirer une conclusion quelconque. Cependant la tendance kystique paraît coïncider avec les scléroses modérées, mais diffuses et homogènes.

En dehors de ces 6 cas qui ne présentent un intérêt que du fait de leur rareté, j'ai examiné 125 corps thyroïdes ne présentant aucune lésion spécifique. Tous ces corps thyroïdes peuvent se ramener d'ailleurs à un petit nombre de types.

Les scléroses thyroïdiennes pures, généralisées avec lésions dégénératives des épithéliums, sans aucun aspect normal ou hyperplasiques sont tout à fait exceptionnelles. Leur description a été faite avec soin par Roger et Garnier, puis Giraud qui ont mis en évidence leur prédominance péri-vasculaire. Je n'ai pas retrouvé ces lésions dans plus de 3 p. 100 des cas. Elles traduisent évidemment une grave déchéance thyroïdienne. Ces corps thyroïdes appartenaient tous à des malades présentant d'anciennes lésions tuberculeuses mais, qui étaient morts d'une affection intercurrente. Dans deux cas, la tuberculose était même cliniquement guérie.

Bien plus souvent on rencontre dans le corps thyroïde des tuberculeux des scléroses limitées à certaines zones. Au pourtour des vaisseaux, perdus dans les blocs scléreux, se trouvent des follicules thyroïdiens en voie de dégénérescence. L'étude exclusive de ces segments pourrait faire penser à une déficience de la fonction thyroïdienne, mais l'examen plus minutieux des coupes montre qu'en s'éloignant des vaisseaux cette sclérose diminue rapidement. Bientôt on ne rencontre plus que des follicules thyroïdiens normaux. Ces corps thyroïdes scléreux sont-ils des corps thyroïdes en état d'infériorité fonctionnelle? Ce ne sont pas les lésions dégénératives de quelques follicules thyroï-

diens périvasculaires qui permettent de l'affirmer. La sclérose thyroïdienne est d'ailleurs d'observation histologique courante en dehors de la tuberculose et il serait imprudent d'en déduire trop hâtivement des conclusions qui ne s'imposent guère. On sait qu'un faible fragment de corps thyroïde laissé en place après thyroïdectomie partielle met à l'abri de presque tout accident d'hypothyroïdie. Dans un corps thyroïde présentant des aspects normaux, il paraît difficile de conclure à une infériorité fonctionnelle du fait de lésions scléreuses plus ou moins marquées, mais ne portant que sur certains segments de la glande. Ces corps thyroïdes partiellement scléreux se retrouvent dans 30 p. 100 des cas de tuberculose pulmonaire. Il s'agit en général des formes chroniques de l'affection. Presque toujours, la tuberculose a évolué en plusieurs années.

Souvent (12 p. 100), la sclérose n'est pas évidente; il existe quelques gros blocs fibreux dans un corps thyroïde normal, d'autres fois, ce sont tout simplement deux ou trois travées scléreuses. La question de l'infériorité fonctionnelle du corps thyroïde ne se pose même plus. Dans ces cas, il s'agit toujours de malades morts de tuberculose à évolution rapide. J'en arrive maintenant aux corps thyroïdes que je considère comme présentant une activité normale ou même des signes de suractivité.

Les uns (10 p. 100) sont des corps thyroïdes volumineux, normaux, qui peuvent se présenter sous deux types : à vésicules égales (fig. 1, pl. I) ou à vésicules inégales (fig. 2, pl. II). Il n'y a pas trace de sclérose. Ces corps thyroïdes à structure histologique normale à vésicules distendues, riches en matière colloïde, se rencontrent dans les cas de tuberculose aiguë (granulie, pneumonie caséeuse, broncho-pneumonie caséeuse à évolution rapide).

D'après Roger et Garnier, Giraud, Bérard (10), cet aspect du corps thyroïde s'explique par l'excitation de la glande par poisons bacillaires. L'évolution est si rapide que la sclérose n'a pas le temps d'apparaître et de s'organiser.

J'ai suivi, il y a quelque temps dans le service du Docteur Rist, un cas de pneumonie caséeuse type. L'évolution a été ralentie considérablement du fait du traitement par le pneumothorax artificiel. Voici l'observation très résumée :

(Obs.). — Mlle N..., 20 ans. Début de la maladie en décembre 1919. Entre à l'hôpital Laënnec le 1^{er} Février 1920. L'état général est très grave. On trouve tous les signes d'une pneumonie caséeuse gauche avec intégrité de l'autre côté. Le pneumothorax est pratiqué d'urgence. Dès le 20 mars 1920, le pneumothorax (on sait combien sont riches en bacilles ces épanchements qui compliquent si fréquemment le pneumothorax thérapeutique). En Juillet 1920 on commence à saisir des signes qui traduisent l'envahissement de l'autre poulmon par le processus tuberculeux. La maladie a évolué assez rapidement et la malade est morte le 3 Mars 1921.

Pendant un an, elle a donc présenté un épanchement richement bacillifère dans le thorax, et pendant huit mois, la tuberculose a envahi et creusé de cavités le poulmon primitivement sain. Voici un cas où l'excitation thyroïdienne de la première heure aurait dû faire place à la sclérose si vraiment cette sclérose mesure la durée et l'intensité de l'intoxication tuberculeuse.

On a constaté à l'autopsie que le corps thyroïde était volumineux. L'examen histologique a montré l'absence de sclérose, l'existence de vésicules turgescentes, littéralement bourrées de matière colloïde. Bien plus, les capillaires dilatés étaient remplis de substance colloïde (fig. 4, pl. II), ce qui a toujours été considéré comme un excellent signe d'activité thyroïdienne [Roussy et Clunet (11)]. Le retard apporté à l'évolution par le pneumothorax thérapeutique n'a modifié en rien la morphologie du corps thyroïde. Je pense — et cette observation le confirme — que le parfait état fonctionnel de ces corps thyroïdes n'est pas dû à l'évolution aiguë de la tuberculose, mais au contraire qu'il est une condition qui favorise cette évolution aiguë.

A côté de ces corps thyroïdes présentant les signes les plus manifestes d'activité, il en est d'autres peu volumineux et qui se retrouvent avec une grande fréquence chez les tuberculeux.

Il s'agit de corps thyroïdes plus ou moins scléreux, présentant au niveau des zones scléreuses des modifications curieuses. On observe un envahissement de la matière colloïde par les cellules glandulaires. Il ne s'agit pas d'une desquamation, et quand la fixation est bonne, ces cellules ne présentent pas le moindre signe de dégénérescence.

Tantôt les cellules semblent résorber autour d'elles la matière colloïde et se groupent en masses cellulaires pleines, alors que les capillaires sont remplis ou même distendus par la substance colloïde (fig. 5, pl. III).

Tantôt les cellules se multiplient dans la colloïde créant des vésicules thyroïdiennes nouvelles, véritables vésicules filles (fig. 6, pl. III et fig. 7, pl. IV).

Ces modifications de structure paraissent nettement conditionnées par la sclérose. Dans la majorité des cas, elles ne sont pas généralisées et n'existent que dans des lobes plus ou moins scléreux ou dans la zone scléreuse sous-corticale. Le squelette conjonctif rigide s'oppose à la dilatation des vésicules existantes et à la formation de vésicules jeunes. Les cellules actives ne pouvant pas s'organiser en vésicules, ne peuvent se développer que dans la matière colloïde.

Ces faits se rencontrent plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, car le corps thyroïde de l'homme est moins variable dans son volume; aussi son squelette conjonctif est-il plus solide. Chez la femme, le corps thyroïde est sujet à des réactions fonctionnelles fréquentes en rapport avec les étapes de la vie génitale.

Je crois que ces modifications ont été souvent interprétées comme une lésion de dégénérescence thyroïdienne. Il me paraît difficile d'admettre que des corps thyroïdes dont les cellules se multiplient activement et dont la substance colloïde se retrouve abondante dans les capillaires soient des corps thyroïdes déficients. Histologiquement, en effet, on peut concevoir deux types de dégénérescence thyroïdienne.

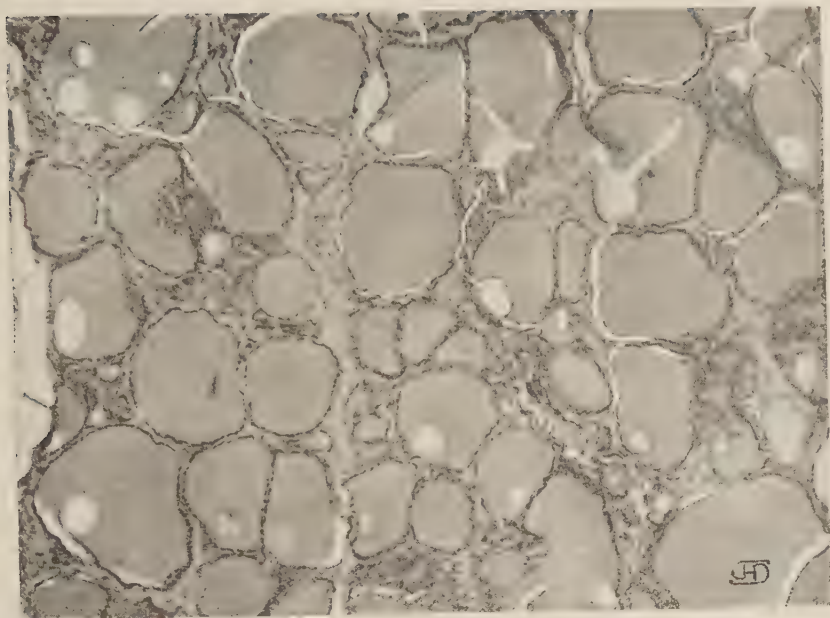


Fig. 1. — Corps thyroïde normal au cours d'une tuberculose aiguë.

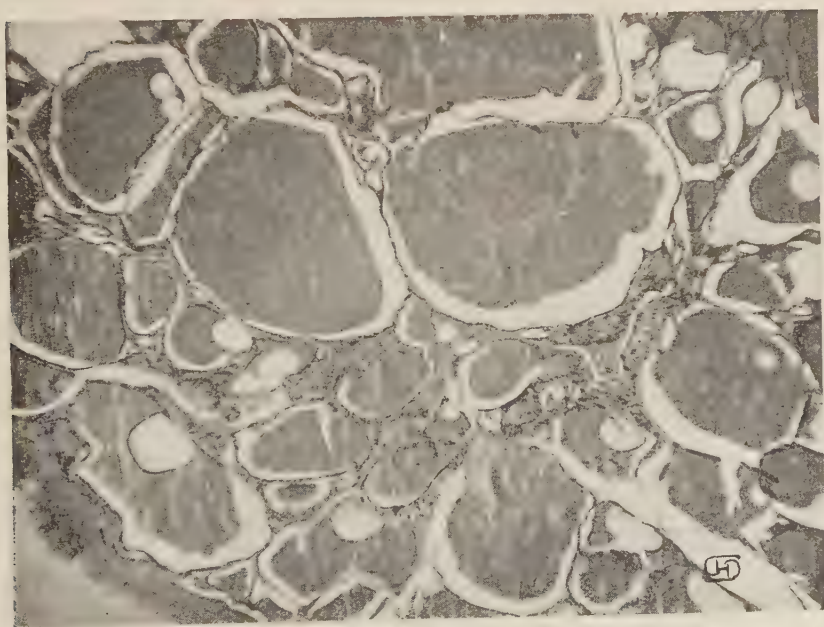


Fig. 2. — Corps thyroïde normal (au cours d'une tuberculose aiguë).

VIGOT frères, Éditeurs.

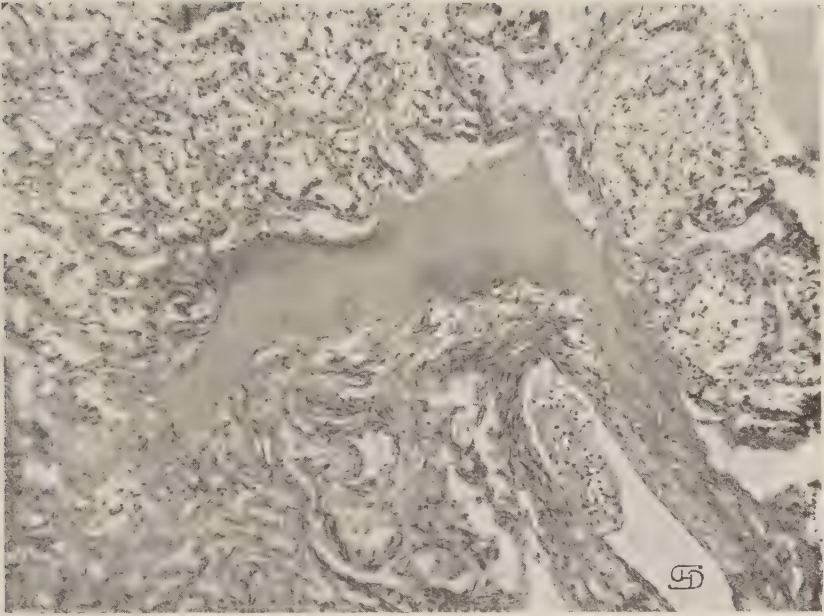


Fig. 3. — Substance colloïde dans les capillaires (corps thyroïde à vésicules très pauvres en colloïde).

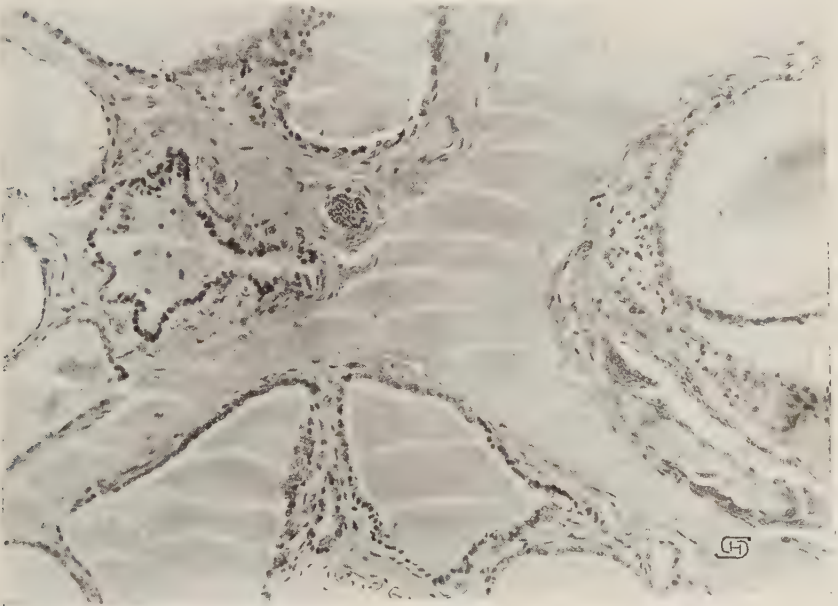


Fig. 4. — Substance colloïde dans les capillaires (corps thyroïde à vésicules riches en colloïde).

1° Il n'y a pas sclérose : dans ce cas, on voit les vésicules thyroïdiennes revenir peu à peu sur elles, même alors que se raréfie, puis disparaît la substance colloïde. C'est ce qui se produit habituellement en cas d'irradiation d'un corps thyroïde normal (fig. 8, pl. IV).

2° Il y a sclérose : les épithéliums appuyés sur un tissu rigide ne peuvent revenir sur eux-mêmes. Le volume de la vésicule ne peut varier. Cependant la matière colloïde se raréfie et disparaît, mais les cellules glandulaires circonscrivent encore des cavités béantes. Jamais dans ce cas, les épithéliums ne prolifèrent dans la cavité. Chez des hypothyroïdiens manifestes, notamment dans un cas de sclérodactylie avec syndrome d'Herthogue au complet, j'ai retrouvé cet aspect du corps thyroïde.

Dans les cas dont il s'agit ici, dans la tuberculose pulmonaire, la prolifération des épithéliums, l'abondance de la colloïde dans les capillaires me font penser à une activité de la glande thyroïde. Le squelette conjonctif s'opposant à l'hypertrophie des vésicules, les cellules nobles se multiplient dans les acinis pour assurer le fonctionnement intensif de la glande. Le rôle de réservoir semble sacrifié au rôle de sécrétion (Une communication récente de Nathan, Capette et Madier (12) tend à confirmer cette conception, en montrant le rôle que peut jouer le tissu conjonctif pour limiter l'expansion des tissus glandulaires).

Ces corps thyroïdes m'ont paru se retrouver surtout dans les formes de tuberculose chronique progressive, à évolution fatale en moins de deux ans.

* Je ne voudrais pas terminer cette étude sans dire un mot des lésions du goître exophtalmique vrai par opposition aux formes frustes de la maladie de Basedow ou aux simples états hyperthyroïdiens. Jamais chez un tuberculeux, je n'ai rencontré de corps thyroïde à cellules cylindriques, jamais je n'ai rencontré des îlots lymphoïdes ou des cellules éosinophiles sur lesquels

insistaient Roussy et Clunet (13) dans leur mémoire de 1914.

Je crois d'ailleurs qu'il faut être très prudent dans l'interprétation de ces scléroses et de ces hyperplasies. Ces lésions n'étant vraisemblablement que des aspects fonctionnels n'ont pas la prétention d'être spécifiques. On les rencontre d'ailleurs chez beaucoup de sujets morts de tout autre chose que de tuberculose. En outre, l'individu mort tuberculeux a eu dans son enfance des maladies infectieuses qui ont été susceptibles de modifier sa structure thyroïdienne. Et puis, il y a l'hérédité, hérédité qui, en matière de corps thyroïde, semble jouer un rôle considérable [Lanz (14)] et qui complique singulièrement la question.

Des expériences actuellement en cours et sur lesquelles je reviendrai prochainement, me permettent de considérer ce facteur comme un facteur de premier plan.

Cependant d'un très grand nombre d'autopsies et d'examens histologiques multiples, je crois pouvoir tirer les conclusions suivantes :

D'une manière générale, le corps thyroïde des tuberculeux fonctionne bien. La déchéance thyroïdienne ne s'observe que dans les formes de tuberculose chronique atténuées.

Si les modifications thyroïdiennes observées chez les tuberculeux étaient le fait des poisons tuberculeux déterminant une excitation, puis secondairement une sclérose de la glande, la sclérose et la déchéance devraient être progressives, irrémédiables. Les tuberculeux devraient tous finir myxœdémateux ; Bérard, de Lyon, estime d'ailleurs que cette évolution est la règle. En réalité, sauf dans 3p. 100 des cas, il existe des aspects normaux ou hyperplasiques dans tous les corps thyroïdes des tuberculeux. Je crois que ce bon fonctionnement thyroïdien est à la base de certaines poussées tuberculeuses. Si la sclérose thyroïdienne est vraiment le fait de la tuberculose, elle est secondaire et ne serait qu'une réaction contre l'hyperplasie glandulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. MORIN. — Tuberculose et glande thyroïde. *Presse médicale* 1906, 29 Sept. p. 623.
2. LABBÉ, VITRY, GIRAUD. — Dosage de l'iode contenu dans le corps thyroïde des tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1908. Tome II, p. 371.
3. PARRHON, DIMITRESCO ET NISSIPESCO. — *Journal de Neurologie*, 5 Juin 1909.
4. MARINE ET LENHART. — *Arch. of Intern. med. Chicago*, 1909, IV, p. 440.
5. CLAUDE ET BLANCHETIÈRE. — Corps thyroïde et iode. *Journal de Phys. et de Path. générale*, 1910, p. 568.
6. FENGER. — *The journal of biol. ch.*, mai 1913, n° 4, p. 397.
— — — — — vol. XI, Juin 1912, p. 489.
— — — — — vol. XII, n° 1, p. 53.
7. GARNIER. — *Le corps thyroïde dans les maladies infectieuses*. Thèse Paris, 1898-1899.
ROGER ET GARNIER. — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. *Pr. Médic.*, 19 Avril 1899.
— Recherches expérimentales sur les infections thyroïdiennes. *Presse médicale*, 9 Août 1900.
— La glande thyroïde dans la variole. *Pr. médic.*, 16 Mars 1903.
— Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose. *Archives générales de médecine*, Avril 1900, p. 385.
— Les scléroses du corps thyroïde chez les tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 30 Juillet 1898.
8. GIRAUD. — *Le corps thyroïde des tuberculeux*. Thèse Paris, 1908.
9. COULAUD. — Le corps thyroïde des tuberculeux. *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôpitaux*, Décembre 1920, p. 1551.
10. BÉRAUD. — Corps thyroïde. *Traité de Chirurgie* LE DENTU et DELBET, 1908.
11. ROUSSY ET CLUNET. — Introduction à l'étude histo-pathologique du corps thyroïde. Lésions élémentaires. *Presse médicale*, 1911, p. 969.
12. NATHAN CAPETTE ET MADIÉ. — *Académie de médecine*, 1921.
13. ROUSSY ET CLUNET. — Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. *Annales de médecine*, 1914, p. 395.
14. OTTO LANZ. — Beitrag zur Schilddrüsenerkrankung. *Sammlung Klinischer Vorträge chir.*, 1894-1897. Volkman, p. 24.
BOURCET. — *De l'iode dans l'organisme : son origine, son rôle, son élimination*. Thèse Paris, 1900.
CHARRIN ET BOURCET. — Variations pathologiques de la quantité d'iode dans le corps thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 31 Mars 1900.
CHARRIN. — Corps thyroïde et tuberculose. *C. R. Soc. Biol.*, Oct. 1898.
DEFAUCAMBERGE. — *Contribution à l'étude du corps thyroïde*. Thèse Paris, 1899.
NARDELLI. — *Archiv. de farmacol. exp. e scienze affini*, 1910, vol. X, p. 207.
SCHMERGELD. — La thyroïde dans l'alcoolisme. *C. R. Soc. d'Anatomie*, 28 Juin 1908.
SOKOLOV. — Des lésions du corps thyroïde dans quelques infections aiguës et chroniques. *Virchow's Jahresbericht*, 1895.

CHAPITRE IV

LA TUBERCULOSE ET LES ÉTATS THYROIDIENS

La tuberculose chez les goitreux.

Depuis Virchow, Hamburger (1), Betz (2), on admet généralement que les goitreux deviennent rarement phthisiques. Le goître parenchymateux survenant au cours d'une tuberculose en évolution ralentirait la marche de l'affection.

J'ai observé pour ma part un grand nombre de goitreuses : 300 environ. Sur ce chiffre, j'ai vu 3 malades présentant des adénites cervicales tuberculeuses fistulisées. Ces adénites évoluaient de façon banale.

Je note dans mes observations de familles de goitreuses, 12 cas de tuberculose pulmonaire. 7 cas sont apparus chez des goitreuses non traitées. Voici les sept observations très résumées :

Mme G..., 40 ans (Fourmies, Nord). Goître apparu à la puberté. Dernières règles à 38 ans. La première hémoptysie est apparue 2 mois après la suppression des règles. Toux, expectoration, fréquentes hémoptysies. Mort après 18 mois de maladie dans un état de cachexie très avancée.

Mme O. , 52 ans (Fourmies, Nord). Réglée à 13 ans, bien réglée. Est mal réglée depuis 3 mois. Était très bien portante auparavant. Depuis 3 mois, a beaucoup maigri, touse, a de la fièvre. L'examen clinique montre qu'il existe des cavités aux deux sommets.

Pas de signes de basedowisme (mais tachy-arythmie considérable); l'affection évolue rapidement. La malade meurt au bout de 5 mois de maladie.

Mme K..., 49 ans (Saint-Michel, Aisne). Mal réglée depuis un an. Dernières règles il y a 4 mois. Était bien portante auparavant. Goître apparu à la puberté et ayant subi des poussées au moment des grossesses. Depuis 3 mois est apparue de la toux avec expectoration. La malade a maigri, se plaint de point

de côté; il existe une cavité au niveau du sommet droit. On entend à gauche dans les 2/3 supérieurs de nombreux râles humides. Tachycardie, tremblement. Le goître a grossi beaucoup ces temps derniers.

Mme Dor..., 53 ans (Anor, Nord). Non réglée depuis 6 mois. Depuis cette époque, toux, amaigrissement, asthénie. Pas d'expectoration, dit la malade. Une hémoptysie importante. Signes cliniques cavitaires aux 2 sommets. Goître apparu après le 2^e accouchement et ayant subi ces temps derniers une brusque augmentation de volume. Le tremblement et la tachycardie apparus récemment sont très marqués.

Mme M..., 51 ans (Anor, Nord). Réglée à 17 ans, mal réglée. Apparition du goître à la puberté. Dernière menstruation il y a 8 mois. Amaigrissement, toux, expectoration depuis 5 mois. Signes cliniques de tuberculose cavitaire droite. Cachexie rapide et mort.

Mme C..., 45 ans (Paris, famille originaire de la Creuse). Goître de la puberté. Réglée régulièrement (hémoptysie prémenstruelle depuis 3 mois). Signes cliniques nets de tuberculose avec nombreux râles humides aux deux sommets. Pas de signes de Basedow. Pas de poussée récente au niveau du goître.

Mlle Dou..., 52 ans (Semerie, Nord). Goître qui serait apparu à l'âge de 20 ans. Réglée à 13 ans. Tousse chaque hiver depuis 10 ans. Non réglée depuis 10 mois. En même temps que s'est produite l'aménorrhée, la fièvre est apparue. Il y a des hémoptysies. La malade est restée au lit pendant 2 mois. Actuellement, bien qu'elle ne puisse travailler, elle a repris une vie un peu plus active. On note de la matité du sommet droit avec craquements et pectoriloquie aphone à ce niveau.

Dans cinq cas, la tuberculose est apparue à la suite d'un traitement :

Mme Fer..., (Anor, Nord). Morte à 48 ans encore réglée, perdant tous les 15 jours. La tuberculose est apparue aussitôt après la disparition du goître à la suite d'un traitement par la teinture d'iode (ingestion de L gouttes par jour).

Mme Fos... (Anor, Nord). Morte à 36 ans de tuberculose pulmonaire. Toux, expectoration, hémoptysie. Évolution rapide (8 mois). L'affection est apparue à la suite d'un traitement prolongé (ingestion de la teinture d'iode pendant 1 an). Le goître avait considérablement régressé.

Mlle R... (Paris. Famille, originaire d'Alsace). Goître apparu à l'âge de 14 ans, à la puberté. Le goître a régressé et a disparu entièrement à la suite d'un traitement iodé. Mais à la suite du traitement, la malade a eu deux hémoptysies; elle a beaucoup maigri et toussé. Elle s'est remise lentement. Actuellement, à l'âge de 20 ans, elle présente un souffle à timbre bronchique au niveau du sommet droit. Le sommet à la radioscopie présente une diminution de clarté considérable mais homogène.

Mlle L..., 52 ans (Féron, Nord). Les 2 poussées tuberculeuses sont apparues à la suite d'opothérapie thyroïdienne et thymique.

Mme A... (sclérose). La poussée de tuberculose subaiguë est apparue à la suite de 2 ans d'opothérapie thyroïdienne. Je reviendrai sur ces 2 observations au Chapitre Opothérapie thyroïdienne et tuberculose.

Hamburger, Betz avaient remarqué depuis longtemps la facilité avec laquelle les goitreux guéris médicalement, faisaient de la tuberculose. Ils insistaient sur le fait que chez tout individu suspecté de tuberculose, le goître doit être respecté.

Des quelques observations citées plus haut, il me semble qu'on peut tirer les déductions suivantes :

Chez les goitreuses non traitées, la tuberculose qui est rare, n'apparaît qu'à la ménopause.

Chez les goitreuses traitées médicalement (traitement iodé ou thyroïdien), on peut voir apparaître à la suite du traitement une tuberculose à marche subaiguë. En général, la tuberculose paraît frapper surtout les sujets chez lesquels le traitement du goître a été efficace.

Tuberculose et Hypothyroïdie.

En matière de syndromes thyroïdiens pathogènes, le myxœdème représente le seul fait incontestable. Le myxœdème est dû à l'absence du corps thyroïde ou à la suppression plus ou moins progressive de la fonction thyroïdienne. La clinique, l'anatomie pathologique, l'expérimentation s'accordent sur ce point.

Quel que soit l'ouvrage qui traite du myxœdème, on y retrouve une affirmation analogue à celle-ci : « Les myxœdémateux deviennent cachectiques et tuberculeux et meurent dans le marasme ». Breitel (3), Pel (4), Greenfield (5), Vianay (6), Lorand (7) ont soutenu des opinions semblables. Malheureusement, les faits exposés ne justifient pas ces affirmations. Breitel dans sa thèse cite un assez grand nombre d'observations de myxœdémateux. Aucun ne paraît être mort de tuberculose. Cependant, les myxœdémateux congénitaux, qui dès leur plus jeune âge, séjournent dans les hospices, réunissent vraiment les conditions les plus favorables pour contracter cette affection.

S'il existe des observations indéniables de myxœdémateux

morts tuberculeux [Mackenzie (8)] peut-on affirmer que dans ces cas, les malades ont contracté la tuberculose du fait de leur insuffisance thyroïdienne? Il me semble que cette question pour être résolue mériterait des observations nombreuses et des études approfondies qui n'ont pas été faites.

Dans l'interprétation des cas de tuberculose chez les myxœdémateux, il existe une cause d'erreur importante. Dans tous les services où ils séjournent, les myxœdémateux sont soumis à la médication thyroïdienne. L'opothérapie thyroïdienne prolongée, ainsi que je l'exposerai dans un prochain chapitre, n'a pas toujours une action heureuse sur la tuberculose et paraît même entraîner un fléchissement de l'immunité. Pour avoir toute leur valeur, les observations des myxœdémateux tuberculeux devraient donc concerner des malades non traités par l'opothérapie thyroïdienne. En existe-t-il beaucoup?

A côté du myxœdème, il existe d'autres syndromes hypothyroïdiens : syndrome d'Herthogue (9), rhumatisme chronique, ichtyose, eczéma chronique, etc.... La plupart de ces affections relèvent souvent de tout autre chose que de l'insuffisance thyroïdienne, mais dans certains cas, les signes d'insuffisance thyroïdienne sont nombreux et l'épreuve thérapeutique, la guérison ou simplement l'amélioration incontestable de l'affection par l'opothérapie thyroïdienne, permettent d'affirmer que la maladie relève bien de l'hypothyroïdie.

J'ai eu l'occasion (10) en 1918-1919, étant mobilisé en Thiérache, d'étudier un grand nombre de sujets hypothyroïdiens atteints de rhumatisme chronique, d'ichtyose, d'eczéma. Il s'agissait de malades appartenant à des familles de goitreuses.

Dans ces familles, les tuberculeux paraissaient *particulièrement* nombreux. Malgré des conditions hygiéniques détestables, malgré des réinfections continuelles, les hypothyroïdiens semblaient réfractaires à la tuberculose. Les seuls cas observés concernaient des femmes à la ménopause qui avaient vu s'améliorer ou disparaître récemment les symptômes d'hypothyroïdie

qu'elles présentaient depuis longtemps. En somme, les hypothyroïdiens se comportaient comme les goitreuses. Je reviendrai sur ces tuberculoses de la ménopause. Elles présentent un vif intérêt, car elles coïncident souvent avec des symptômes d'hyperthyroïdie.

Tuberculose et Hyperthyroïdie.

Quand on prononce le mot d'hyperthyroïdie, on évoque aussitôt la maladie de Basedow. L'exophtalmie, le tremblement, le goître, la tachycardie, l'instabilité et l'excitation des basedowiens contrastent singulièrement en effet avec l'apathie, la somnolence des myxœdémateux.

Pour de nombreux auteurs : hyperthyroïdie et maladie de Basedow sont synonymes. Il existe cependant de sérieuses raisons qui s'opposent à ce rapprochement.

Dans la maladie de Basedow, la structure thyroïdienne est profondément modifiée; les acinis sont petits; il existe des franges intra-acineuses, la cellule thyroïdienne est cylindrique, enfin la substance sécrétée est neutrophile ou basophile; elle ne présente plus les mêmes réactions chimiques que la colloïde banale. Ce dernier fait à lui seul suffirait à rendre précaire la doctrine de l'hyperthyroïdie, cause de la maladie de Basedow. On ne comprend pas en outre l'existence des amas de cellules éosinophiles et des îlots lymphoïdes s'il s'agit d'un hyperfonctionnement simple de la glande. Cellule modifiée, sécrétion modifiée, est-ce là de l'hyperthyroïdie?

En irradiant de nombreux corps thyroïdes de lapins, en les soumettant à des excitations répétées, injections d'iode, de produits thyroïdiens, et en multipliant les portées chez les lapines, j'ai obtenu des pièces qui rappellent un peu les corps thyroïdes des Basedowiens, petitesse et plissement des acinis, pâleur de la colloïde, cellules cubiques et cylindriques. J'aurais assez tendance à croire que le corps thyroïde des Basedowiens

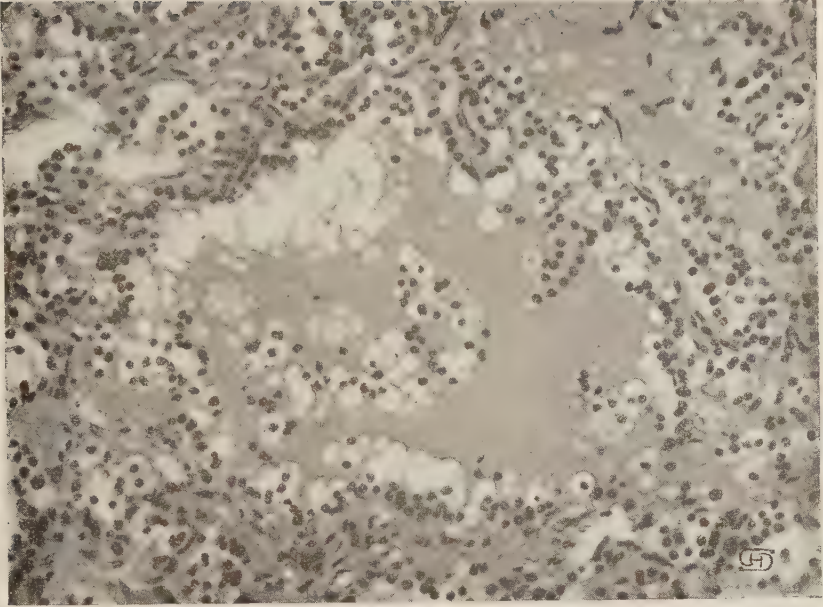


Fig. 5. — Cellules thyroïdiennes envahissant la substance colloïde.

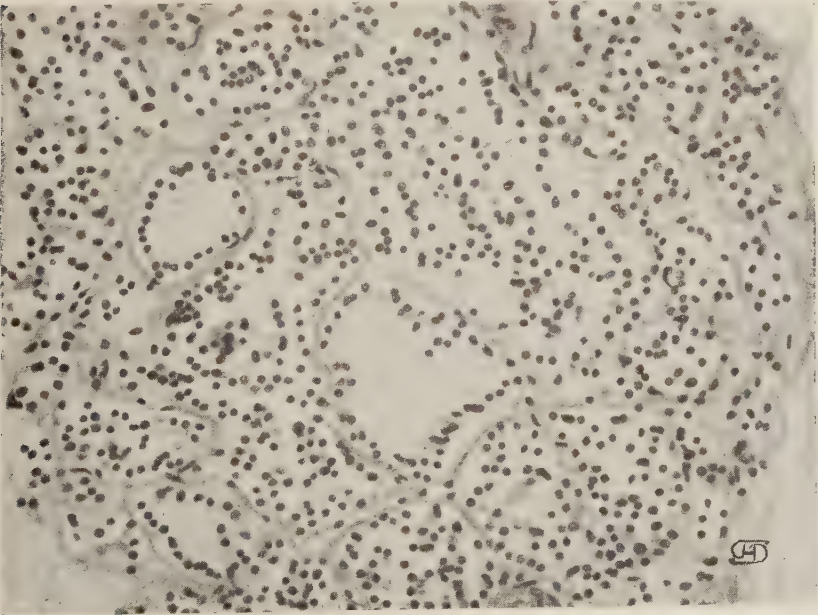


Fig. 6. — Transformation d'un corps thyroïde à grandes vésicules en corps thyroïde à petites vésicules.

PLANCHE IV.

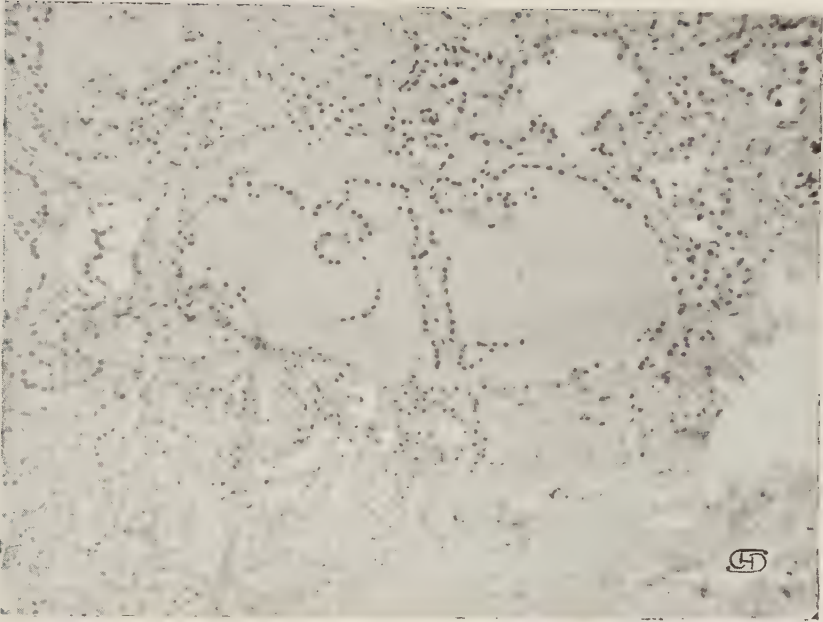


Fig. 7. — Transformation d'un corps thyroïde à grandes vésicules en corps thyroïde à petites vésicules.

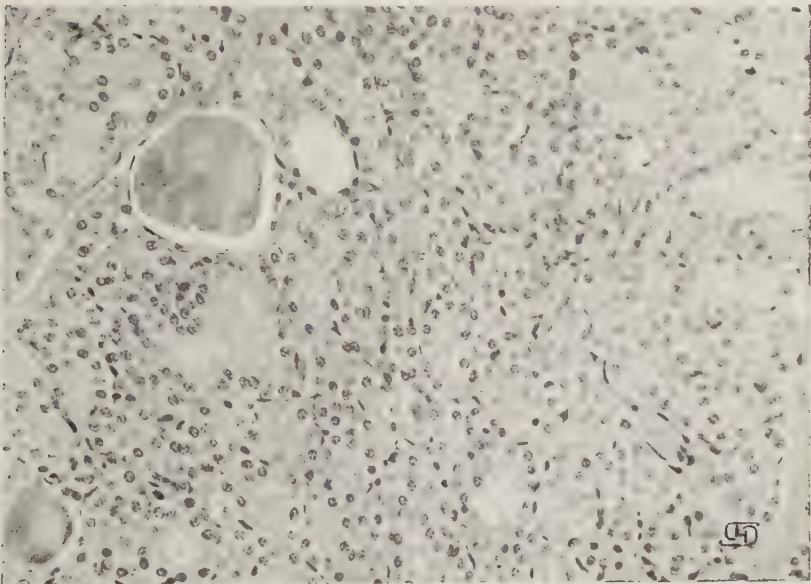


Fig. 8. — Corps thyroïde irradié (lapin 140).

VIGOT frères, Éditeurs.

est un organe déchu en hyperfonctionnement. La cellule cylindrique sécrète une substance peu abondante, différente de la colloïde banale et plus toxique. La toxicité de cette sécrétion est la cause de la maladie de Basedow.

Cette conception permet d'expliquer comment lorsque la sécrétion thyroïdienne est déviée au maximum, l'opothérapie thyroïdienne ou la médication iodée (Lœvy et Zondek, 11) peuvent avoir une action heureuse sur l'affection; elle permet aussi de comprendre pourquoi l'opothérapie thyroïdienne et la médication iodée pratiqués de façon trop brutale sont capables dans les cas où la glande présente une déchéance moindre d'aboutir à des désastres.

Il existe d'ailleurs certains signes précoces dans la maladie de Basedow, la frigidité, la stérilité qui sont d'excellents signes de myxœdème. Et le myxœdème lui-même? Ne le rencontre-t-on pas associé à la maladie de Basedow? Il est vrai que Léopold Levi (12) admet qu'on puisse être myxœdémateux le matin et basedowien le soir. J'avoue ne pas saisir très bien ce raisonnement et ne me déclare pas convaincu. Foster (13), Imredy (14) et E. Félix (15) dans sa thèse en cite combien d'autres) ont publié des observations de myxœdème associé à la maladie de Basedow. Il faudrait d'ailleurs à ces cas ajouter quelques-uns de ceux qui ont été étiquetés trophœdème, les observateurs ne pouvant se résigner à rapprocher les deux termes d'hyper et d'hypothyroïdie.

Ces faits se conçoivent mieux si on admet comme condition préalable à la maladie de Basedow une profonde déchéance thyroïdienne.

D'autres affections, que l'opothérapie thyroïdienne peut améliorer ou guérir et qui semblent bien relever de l'hypothyroïdie, se retrouvent d'ailleurs fréquemment chez les Basedowiens. C'est ainsi que Von Leube (16), Freund (17), Uhlenbuth (18), Dupré et Guillaïn (19) citent des cas où la sclérodémie coïncidait avec le goître exophtalmique.

En matière de syndrome thyroïdien, la question de l'hérédité dissemblable Vallery-Radot (20)] s'éclaire singulièrement si on admet dans la maladie de Basedow l'altération, la diminution de la sécrétion normale du corps thyroïde.

L'opothérapie thyroïdienne guérit le myxœdème. Puisque l'action de l'extrait thyroïdien peut se substituer dans une large mesure à l'action de la glande elle-même, l'opothérapie thyroïdienne intensive devrait chez un animal sain déclencher le syndrome de Basedow. Du moins devrait-il en être ainsi du moment qu'on admet la théorie hyperthyroïdienne du goître exophtalmique. Or le syndrome basedowien vrai n'a jamais été réalisé expérimentalement.

Il est même intéressant de rappeler que l'exophtalmie a été observée chez 2 lapins éthyroïdés, l'un depuis 47 jours, l'autre depuis 1 an [(Gley) (21)].

L'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow n'est donc pas un fait démontré.

Certains auteurs ont cherché les rapports possibles entre la tuberculose et la maladie de Basedow. Amado (22), Cléret (23), Ledoux (24) ont rapporté de nombreuses observations de maladie de Basedow coïncidant avec la tuberculose. La plupart des observations méritent de sérieuses critiques. Il s'agit presque toujours de malades menant une vie active, revus après des années en bonne santé. Parfois, on a noté de la « pleurésie sèche d'un sommet ». Il n'y a jamais eu d'examen de crachats avec mise en évidence de bacilles de Koch, jamais d'examen radioscopique; on ne trouve comme signes physiques que des respirations soufflantes, granuleuses, etc., jamais un signe de certitude. Les observations analogues à celle de Laignel-Lavastine et Bloch (24) où la malade est morte et où il y a eu autopsie demeurent un fait exceptionnel. Plus souvent, on considère comme une preuve de tuberculose une vague arthropathie de l'épaule ou même simplement la tuberculose chez les ascendants (3 des observations inédites de Ledoux). La

fréquence de la tuberculose au cours de la maladie de Basedow franche, non seulement n'est pas démontrée, mais demeure très hypothétique.

Il existe d'ailleurs plusieurs observations [Huchard (26), Breton (27), Ramond et Bloch (28)] de malades chez lesquels la tuberculose est apparue à la suite de la guérison d'un syndrome de Basedow.

Récemment, G.-B., Webb, C.-B. Gilbert et C.-T. Ryder (29) apportaient sur la question, l'opinion de Plummer. Pour cet auteur, « à la Clinique Mayo, où sont traités de nombreux malades atteints de goître exophtalmique, on a remarqué que la tuberculose frappe beaucoup moins fréquemment les sujets chez lesquels évolue cette affection que les individus normaux ».

Les cas de maladie de Basedow que j'ai pu observer me font incliner vers les mêmes conclusions.

Le syndrome basedowien fruste se différencie plus qu'on ne le croit habituellement du syndrome basedowien franc. Quand on peut étudier un corps thyroïde de basedowien fruste, on ne trouve souvent aucune différence sensible entre ce corps thyroïde et une glande saine. La matière colloïde se colore normalement, l'épithélium est aplati. Les syndromes basedowiens frustes sont souvent transitoires; ils s'améliorent assez facilement sous l'influence de la médication opothérapique.

Le fait qu'il existe du tremblement, de la tachycardie, parfois des modifications oculaires peut faire admettre qu'ici encore il existe un certain degré de viciation de la sécrétion thyroïdienne. Mais les modifications thyroïdiennes ne sont pas nettes. Il existe de l'hyperfonctionnement, mais la déchéance thyroïdienne doit être moins marquée, peut-être même est-elle insignifiante dans certains cas; la coexistence des signes d'hypothyroïdie est tout à fait exceptionnelle.

C'est le syndrome de Basedow fruste que l'on peut réaliser chez l'animal par l'opothérapie thyroïdienne; c'est lui qui est le plus voisin de l'hyperthyroïdie vraie, si tant est que l'hyperthy-

roïdie sans la moindre viciation de la sécrétion ait une expression clinique.

Il m'a semblé que ces signes de Basedow frustes sont assez fréquents au début de la tuberculose pulmonaire. Au Dispensaire Léon Bourgeois dans le service du Docteur Rist, j'ai observé un assez grand nombre de ces malades présentant des signes indéniables de tuberculose pulmonaire (bacilles dans les crachats). A plusieurs reprises également j'ai vu les signes de Basedow fruste précéder nettement la poussée tuberculeuse. Si on admet ce facteur hyperthyroïdie à la base d'un certain nombre de poussées tuberculeuses, on comprend encore mieux la difficulté du diagnostic entre cette affection de la tuberculose elle-même.

Je reviendrai d'ailleurs sur cette question du Basedow fruste et de la tuberculose dans le chapitre consacré aux symptômes thyroïdiens chez les tuberculeux.

Les familles de thyroïdiens et la tuberculose.

Pel (4) a noté la fréquence de la tuberculose dans les familles de myxœdémateux. J'ai moi-même noté ce fait dans les familles de thyroïdiens. Les manifestations thyroïdiennes dans ces familles affectent les types les plus divers, mais les sujets présentant des accidents rapportés à l'hypothyroïdie paraissent, dans une certaine mesure, réfractaires à la tuberculose. Au contraire, les individus qui présentent des signes d'hyperthyroïdie légère paraissent fournir à la tuberculose le plus grand contingent.

En résumé, malgré l'imprécision des syndromes thyroïdiens pathologiques, on peut admettre que l'hypothyroïdie semble bien être un facteur de résistance en matière de tuberculose. Il en est de même des goîtres simples et des goîtres exophtalmiques.

Les malades atteints de Basedow fruste semblent les seuls chez

lesquels la tuberculose se rencontre avec une assez grande fréquence. Or, le Basedow fruste représente à mon avis le syndrome thyroïdien pathologique qui se rapproche le plus de l'hyperthyroïdie vraie physiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAMBURGER. — Ein Beitrag zur Lösung der Frage über das Verhalten der struma zur Tuberkulose. *Hamburger Vierteljahresschrift für die praktische Heilkunde*, 1852.
2. BETZ. — Der symptomatische Kropf der Lungentuberkulose. *Memoriabilien Heibr.*, XVIII, p. 559.
3. BREITEL. — *Myxœdème*. Thèse Paris, 1902-1903.
4. PEL. *Myxœdema*. 32 p. 8° Haarlem, F. Bohn, 1895.
— *Samm. Klin. Vortr. u. F. Leipz.*, 1895, n° 123. *Innere msd.*, n° 36, 255-288, 2 pl.
5. GREENFIELD. — Pathology and morbid anatomy of myxœdema. *Tr. med. chir. Soc. Edimb.*, 1892-1893, n. s. XII, 132.
6. VIANAY. — La tuberculose chez les thyroïdiens. *Lyon médical*, 3 mai 1908.
7. LORAND (de Carlsbad). — *L'insuffisance thyroïdienne comme facteur étiologique de la tuberculose*. Congrès de la tuberculose, 1905.
8. MACKENZIE (H. W. G.). — A case of myxœdema associated with tubercular disease of the lungs and larynx. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1891-1892, XIII, p. 84.
9. HERTHOGUE. — Hypothyroïdie bénigne chronique ou myxœdème fruste. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1899.
10. COULAUD. — La tuberculose dans une région à goîtres endémiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 14 janv. 1921.
11. LÖEY et ZONDER. — Goitre exophtalmique et médication iodée. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, Berlin, n° 47, 17 nov. 1921.
12. LÉOPOLD LEVI. — L'instabilité thyroïdienne infantile. *Consultations médicales françaises*, n° 49, p. 13.
13. FOSTER (N.-B.). — Myxœdema following exophtalmic goiter. *American J. M. Sc. Phila. and N. Y.*, 1905, n. s. C. XXIX, 606-608.
14. IMREDEY. — Un cas de myxœdème développé à la suite d'une maladie de Basedow. *Orvosi hetil.* Budapest, 1899, XIII, 604.
15. E. FÉLIX. — *Le myxœdème associé à la maladie de Basedow*. Thèse, Paris, 1896.
16. VON LEUBE. — Cité par KLIPPEL. La sclérodémie dans le goître simple. *Sem. méd.*, 4 mai 1910.
17. FREUND. — Cité par Klippel.
18. UHLENBRUTH. — Ueber diffuse sclerodermie. *Berl. Klin. Woch.*, 6 mars 1899.
19. DUPRÉ et GUILLAIN. — Association du syndrome basedowien avec la sclérodémie et la tétanie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 4 mai 1900 et *Sem. méd.*, 1900 p. 163.
20. VALLERY-RADOT. — *Dysthyroïdies familiales et héréditaires*, Thèse, Paris 1921.
21. GLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 mai 1910.

22. AMADO. — *Goître exophtalmique*. Thèse Paris, 1909.
23. CLÉRET. — *Etude sur la pathogénie du goître exophtalmique*. Thèse Paris, 1911.
24. LEDOUX. — *Tuberculose et goître exophtalmique*, Thèse Paris, 1913-1914.
25. LAIGNEL-LAYASTINE et BLOCH. — *Arch. générales de médecine*, 1904.
26. HUCHARD. — *Consull. médic.*, 2^e édition, p. 539.
27. BRETON. — *Journal des praticiens*, 16 décembre 1899.
28. RAMOND et BLOCH. — *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des Hôp.* 4 déc. 1908.
29. G.-B. WEBB, C.-B. GILBERT et C.-T. RYDER. — The adrenals and thyroid in experimental tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*. Vol. V n° 3, May 1921.
- CASSAN. — Goître héréditaire et dans un rapport singulier avec la tuberculose. *Archives de médecine*, 1827 p. 76.
- COSTA. — *La tuberculose inflammatoire. Goître d'origine tuberculeuse*. Thèse de Lyon, 1905.
- J.-B. DUMAS. — *Tuberculose inflammatoire, goître exophtalmique d'origine tuberculeuse*. Thèse de Lyon. Janvier 1907.
- RAYMOND. — De la sclérodermie. *Clinique des maladies du système nerveux*, tome III p. 682. Paris 1898.
- ALAMARTINE. — Thèse de Lyon, 1910. *Le goître exophtalmique et son traitement chirurgical*.
- KLOSE. — *Berl. Klin. Woch.* 1911, 24 avril n° 17.

CHAPITRE V

LES ETATS THYROIDIENS PHYSIOLOGIQUES ET LA TUBERCULOSE

Il existe chez la femme des états thyroïdiens physiologiques qui coïncident avec les étapes de la vie génitale. J'examinerai ces états thyroïdiens de la menstruation, de la grossesse, de la ménopause et j'étudierai leurs rapports avec la tuberculose pulmonaire.

Menstruation.

Chez les goitreuses, dans les jours qui précèdent les règles, le goître devient turgescant et s'il existe un syndrome basedowien fruste on le voit prendre une acuité toute particulière. Il s'agit donc d'une congestion active du corps thyroïde. Ces faits sont depuis longtemps classiques [Taillefer (1)].

Chez la femme non goitreuse, l'augmentation de volume de la glande peut être appréciable. On observe en outre des troubles légers : un certain état de déséquilibre, des modifications du caractère. On note de l'insomnie, des palpitations, des bouffées de chaleur qui font immédiatement songer à l'hyperthyroïdie.

Chez les femmes habituellement constipées et dont la constipation cède à l'opothérapie thyroïdienne, on relève souvent de la diarrhée qui dure en général pendant les deux ou trois jours précédant le flux cataménial.

On observe également dans cette phase prémenstruelle une élévation thermique sensible [Giles (2)].

Or, on sait que la fièvre peut être fonction de la suractivité thyroïdienne. (Léopold Lévi (3). Gilbert Ballet et Enriquez avaient noté de la fièvre chez le chien surthyroïde. Le myxœdémateux au contraire est hypothermique de même que l'animal éthyroïdé [Boldyref (4)].

On peut rapprocher de la diarrhée et de la fièvre prémenstruelle ce qu'on observe chez le nourrisson le premier jour des règles de la nourrice. Chez lui aussi, il existe de la fièvre [Plantier (5)] et de la diarrhée. Or, on sait depuis les travaux de Breisacher (6) que l'allaitement maternel exerce une influence favorable sur les accidents consécutifs à la thyroïdectomie. Le lait contient sans doute des produits thyroïdiens.

Les travaux de Bourcet (7), de Gautier (8), ont montré que le sang des règles contient une plus grande quantité d'iode et d'arsenic que le sang normal; Gautier estime qu'il s'agit bien là de l'élimination de principes thyroïdiens. Herthogue (9) a constaté qu'il n'y a pas élimination d'arsenic par les règles chez les myxœdémateux.

Tous ces faits se complètent heureusement et démontrent sans contestation possible l'existence d'une phase d'hyperthyroïdie prémenstruelle.

En 1880, Darenberg (10), de Menton, décrivait le premier l'influence néfaste de la menstruation sur la tuberculose pulmonaire. En 1899, Turban (11) de Davos, revenait sur la question, l'étudiant surtout dans un but diagnostique. Vinrent ensuite les travaux de Sabourin (12), de Krauss (13), de Riebold (14).

Tous ces auteurs insistèrent sur la fièvre prémenstruelle apparaissant 3 ou 4 jours avant l'apparition de la menstruation. Cette ascension thermique est quelquefois sans conséquence, mais souvent elle répond à une poussée tuberculeuse qui se prolonge. Elle se traduit par des hémoptysies et par l'aggravation des signes cliniques pulmonaires.

J'ai étudié (15) chez des femmes saines et chez des femmes

tuberculeuses la cuti-réaction à la tuberculine, dans la période prémenstruelle et menstruelle. J'ai noté dans certains cas un fléchissement très nette de la réaction à la tuberculine *dans la phase prémenstruelle ou au début des règles*. Dans plusieurs cas, j'avais même observé une cuti-réaction négative.

M. Léon Bernard, Salomon et Joannon (16) n'ont pas obtenu les mêmes résultats. Ils ont mesuré soigneusement avec une règle millimétrique, les papules obtenues et ont noté dans une majorité de cas des cuti-réaction plus fortes au moment de la période menstruelle. La mensuration millimétrique ne me paraît pas exempte de reproche. La profondeur des scarifications, le temps variable pendant lequel la tuberculine est au contact de la scarification, constituent des causes d'erreur sérieuses. On risque en voulant transporter la cuti-réaction dans le domaine des mathématiques de lui faire perdre sa valeur. Elle n'est pas susceptible d'être mesurée avec précision. C'est pourquoi je pense qu'il vaut mieux s'en tenir à la classification des cuti-réactions en négatives, faibles, moyennes ou fortes. Les résultats obtenus par MM. Léon Bernard, Salomon et Joannon ne s'opposent peut-être pas autant que le croient leurs auteurs aux résultats que j'ai exposés. Dans mon mémoire initial, j'avais spécifié qu'il s'agissait de cuti-réactions faites *dans les jours précédant immédiatement l'apparition des règles ou le premier jour des règles*. J'ai depuis repris mon travail et j'ai obtenu des résultats confirmant en tous points ceux que j'avais précédemment obtenus. Comme la première fois, j'ai moi-même pratiqué toutes les cuti-réactions, *condition qui me paraît indispensable*. J'ai noté avant les règles et au début de celles-ci un fléchissement de la cuti-réaction, la fin des règles au contraire étant caractérisée par une plus grande intensité de la réaction. Certains faits que je signalerai dans un prochain chapitre (Opothérapie ovarienne et tuberculose) se rapportent d'ailleurs directement à la question.

La grossesse est également une période de suractivité thy-

roïdienne. Dans les régions à goîtres endémiques les goîtres subissent une poussée ; parfois même le goître est remarqué pour la première fois après l'accouchement [Mangin (17)]. Les signes de Basedowisme sont plus nets. Chez les hypothyroïdiennes, on voit disparaître les syndromes migraineux habituels. Des affections qui ont des rapports avec l'hypothyroïde : l'ichtyose notamment, peuvent subir une amélioration considérable (J.-B. Connor). Je résumerai un peu plus loin l'observation d'un cas d'ichtyose que j'ai vu disparaître au cours d'une première grossesse.

Les travaux de Freud (8), en 1882, ont montré que chez la femme enceinte l'hypertrophie du corps thyroïde est un phénomène banal, physiologique. Lange (19) estime que cette hypertrophie s'accompagne de suractivité fonctionnelle. L'examen histologique chez l'animal [Borzystowski (20)] montre qu'il existe chez la femelle pleine des états hyperplasiques du parenchyme thyroïde qui impliquent son hyperfonctionnement.

Récemment, plusieurs auteurs américains ont étudié le métabolisme basal au cours de la grossesse. A la 34^e semaine, il atteint + 20 en moyenne, certaines femmes pouvant dès cette époque dépasser + 40. Le maximum est atteint à la 39^e et à la 40^e semaine (moyenne de + 35). Les jours qui suivent l'accouchement, le taux du métabolisme basal fléchit rapidement pour revenir à la normale entre le 8^e et le 12^e jour [Joseph L. Baer (21)].

Enfin, au dernier Congrès de Strasbourg (1921), MM. Parisot et Fruhinsholz concluaient en ces termes leur remarquable rapport : « Il semble bien que la gestation détermine physiologiquement un état d'hyperthyroïdie qui tend surtout à s'affirmer au cours de la seconde partie de la gestation ».

Tout démontre qu'il existe au cours de la grossesse et surtout au voisinage de l'accouchement une phase de suractivité thyroïdienne.

A ces phases d'hypersecretion thyroïdienne *ante et post par-*

tum répondent des phases d'aggravation de la tuberculose.

En dépit de quelques travaux Leo Cohn (22), Monnier (23) ne reposant pas sur des faits bien précis, le coup de fouet que donne l'accouchement à la maladie est aujourd'hui classique. L'influence fâcheuse qu'exerce la grossesse sur la tuberculose, pour avoir moins frappé les cliniciens, n'en est pas moins évidente.

M. Rist (24) dans une communication récente insistait sur cas où le début de la tuberculose coïncide avec le début les de la gestation. Il signalait également des observations où la tuberculose se manifestait au cours de la grossesse ou après l'accouchement.

Je résumerai à ce propos une observation qui me paraît très démonstrative :

(Obs. pers.). — Lill. Ger..., 20 ans. Ichtyose depuis l'enfance avec prédominance au niveau des bras et des coudes. La malade est une hypothyroïdienne manifeste. Facies en demi lune, constipation chronique, ongles cassants, absence de sourcils, migraines fréquentes.

Au 4^e mois de la grossesse se produit une desquamation portant sur le corps et les membres et on assiste à la disparition progressive de l'ichtyose. L'état ichtyosique de la peau ne persiste plus qu'au niveau des genoux et des coudes.

En même temps que disparaît l'ichtyose, la toux fait son apparition, le sommet droit est sulmat. On entend à son niveau un souffle bronchique. Alors que la grossesse atteint 8 mois des sous crépitants apparaissent au sommet droit. Il y a des bacilles dans les crachats. La malade est alors perdue de vue.

Dans cette observation véritablement schématique, la tuberculose est apparue à la suite de l'amélioration des accidents d'hypothyroïdie, la grossesse ayant réalisé une véritable auto-opothérapie.

On sait d'autre part depuis les travaux des Stern (25), Bar et Devraigne (26), Nobécourt et Paraf (27) qu'il existe au voisinage de l'accouchement un état d'anergie tuberculinique. Or Von Pirquet a montré que chez le tuberculeux la diminution de la sensibilité à la tuberculine coïncide le plus souvent avec une diminution parallèle de l'immunité.

Ménopause.

Expérimentalement, la castration provoque d'abord du côté du corps thyroïde de l'hyperactivité, puis de la dégénérescence [Carnot (28)]. Les troubles vaso-moteurs, bouffées de chaleur, la tachycardie, l'angoisse, l'insomnie, les troubles psychiques, l'augmentation de volume du corps thyroïde sont autant de signes de la série basedowienne. Cette hyperactivité thyroïdienne secondaire à l'ovariotomie a été signalée par de nombreux cliniciens [Tuffier et Mauté (29)].

La ménopause normale ne détermine pas de troubles aussi intenses, la déchéance ovarienne étant progressive. Mais la phase d'hyperthyroïdie se prolonge davantage. Les troubles persistent parfois des années.

On sait que dans les régions à goîtres endémiques la ménopause représente une époque critique, le goître subissant une poussée et pouvant même se basedowifier.

Or, la ménopause comme la menstruation, comme la grossesse, est une époque de moindre résistance à la tuberculose. Je rappellerai à ce sujet les observations de goitreuses devenues tuberculeuses à la ménopause (Coulaud). Je rappellerai également qu'après ovariectomie uni ou bilatérale, j'ai constaté la fréquence de l'abolition de la cuti-réaction à la tuberculine [Coulaud (15)]. Il existe véritablement à cette époque un état d'anergie tuberculinique.

Dans plusieurs cas j'ai constaté cet état d'anergie chez des femmes au voisinage de la ménopause.

Je rapprocherai de ces faits une observation de Claisse et Ducastel (30) publiée en 1908. Il s'agissait d'une goitreuse atteinte de salpingite chez laquelle on pratiqua une ovariectomie. A la suite de l'intervention, on voit le goître régresser en même temps qu'évolue une tuberculose pulmonaire subaiguë.

Dans ce cas, le goître répondant sans doute à une lésion de

l'épithélium thyroïdien a été favorablement influencé par l'ovariotomie cause d'excitation thyroïdienne. Mais la tuberculose s'est installée.

Menstruation, grossesse, ménopause, phases de grande activité thyroïdienne sont également des phases critiques dans la courbe de l'immunité tuberculeuse.

J'attache d'autant plus d'importance à ces faits qu'il ne s'agit plus ici de syndromes pathologiques plus ou moins bien identifiés. Il s'agit de phénomènes physiologique indiscutables qui, à eux seuls, me permettent presque d'affirmer l'influence fâcheuse de l'activité thyroïdienne sur l'allergie et l'évolution des processus tuberculeux.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAILLEFER. — *Le goître génital de la femme*. Thèse Toulouse, 1893.
2. GILES. — The cyclical or wave theory of menstruation. *American Journal of obstetrics*, Mai 1897, p. 713.
3. LEOPOLD LÉVI. — Hyperthermie thyro-endocrinienne. *Soc. de Biologie*, 29 Mars 1919.
— Instabilité thermique neuro-endocrinienne. *Soc. de Biologie*, 5 Avril 1919.
— Glandes endocrines et fièvre. *Soc. de Biologie*, 3 mai 1919.
— Contribution à l'étude de la fièvre cryptogénétique. *Bull. et mém. de la Soc. médic. des hôp.*, 6 juin 1919, p. 559.
4. BOLDYREF. — Troubles de la température chez le chien thyroïdectomisé. *Journal de Physiologie*, 1915, p. 537.
5. PLANTIER. — *De l'élévation de température du nourrisson pendant les règles de la nourrice*. Thèse de Lyon, 1903-1904, n° 155.
6. BREISACHER. — *Archiv. f. Anat. und Physiol.*, 1889. Suppl., p. 509.
7. BOURCET. — Sur l'iode de l'organisme et son élimination. *C. R. Académie des sciences*, CXXXI, 392, 6 août 1900.
8. GAUTIER. — La fonction menstruelle et le rut des animaux. *C. R. Académie des sciences*, CXXX, 361-367, 6 août 1900.
9. HERTHOGUE. — *Journal de médecine de Bruxelles*, tome XV, n° 4, 27 janvier 1910.
10. DAREMBERG. — Influence de la fonction menstruelle sur la marche de la phthisie pulmonaire. *Archives générales méd.*, nov. 1880.
11. TURBAN. — *Beitrag zur Keimtrug der Lungentuberculose*, 1899.
12. SABOURIN. — Fièvre menstruelle des phthisiques. *Revue de médecine*, 1905.
13. KRAUSS. — *Über fremenstrielle temperature steiger ungen bei lungentuberculose*, 1905.
14. RIEBOLD. — *Deutsche med. Wochen.*, 1906, n° 11-12-28, et 29.

15. COULAUD. — La cuti-réaction à la tuberculine pendant les règles et après ovariectomie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 11 Février 1921.
16. LÉON BERNARD, SALOMON ET JOANNON. — Cuti-réaction et menstruation chez les tuberculeuses. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1^{er} Juillet 1921.
17. MANGIN. — *Le goître puerpéral*. Thèse Paris, 1894.
18. FREUD. — *Thyroïde et grossesse*. Thèse de Strasbourg. 1882.
19. LANGE. — *Zeitsch. f. Geburtsh u. Gynæk.*, 1899, XL. p. 34. Thyroïde et grossesse.
20. BORZYSTOWSKI. — *Inaug. Diss. Königsberg.*, 1902. Ueber de Schwangerschaftskropf ein Beitrag zur fonction der Schilddrüse.
21. *Basal Metabolism in pregnancy and the puerperum*, by JOSEPH L. BAER. M. D. Chicago, Ill.
— *The American Journal of obstetrics and gynecology*. N° 3, Sept. 1921, page 248.
22. LEO COHN. — Tuberculose und Schwangerschaft. *Beitr. z. Klinik der Tuberculose*, t. XXI, p. 17-31.
23. MONNIER. — Thèse de Paris, 1907-1908.
24. RIST. — Tuberculose et gravidité. *Bull. de la Soc. d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, 1921, p. 99.
25. STERN. — « Tuberkulin kutanreaktion und Schwangerschaft ». *Zeitschr. f. Gyn. und. Geb.*, 1905, tome III, p. 74.
26. BAR ET DEVRAIGNE. — Sensibilité des femmes enceintes à la tuberculine. *Revue mens. Obst. et de Gyn.* Avril 1905, p. 245.
27. NOBÉCOURT ET PARAF. — L'anergie tuberculine au cours de la grossesse. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp.*, Novembre 1919.
28. CARNOT. — *Opothérapie*, 1911. Page 319.
29. TUFFIER ET MAUTÉ. — Les accidents de la ménopause chirurgicale. *Presse médicale*, 23 Nov. 1913.
30. CLASSE ET DUCASTEL. — *Bull. et Mémoires de la Soc. médic. des Hôp.*, 6 Mars 1908. Ovariectomie chez une goitreuse atteinte de salpingite. Régresion du goître. Evolution d'une tuberculose subaiguë.
NONCHER. — *Influence de la menstruation sur la tuberculose*. Thèse, Paris, 1906.
VIGNES. — *Menstruation*. Thèse Paris, 1914.

CHAPITRE VI

LES SIGNES DE BASEDOWISME AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Lorand (1) (de Carlsbad), au Congrès de la tuberculose en 1905, avait insisté sur « l'insuffisance thyroïdienne, facteur étiologique de la tuberculose ».

Un peu plus tard, Bérard (2) étudiant le corps thyroïde des tuberculeux s'exprimait ainsi : « Plus souvent encore à cette phase d'hyperthyroïdation succède une période d'hypo- ou d'athyroïdie qui aboutit en fin de compte soit à un myxœdème fruste, soit à un myxœdème grave dont on peut suivre la progression parallèlement à la diminution de volume du corps thyroïde. Il n'est pas rare non plus que la sclérose thyroïdienne s'établisse d'emblée; et si l'on n'a pas eu l'attention attirée du côté du poumon, on croit à un myxœdème spontané sans cause décelable ».

Ces faits n'ont été constatés que par Bérard.

Au contraire, de nombreux auteurs, parmi lesquels Stanton (3), Elliot (4), Mœbius (5), Brandenstein (6), Sabourin (7) ont constaté la fréquence des signes de Basedowisme au cours de la tuberculose pulmonaire.

La plupart de ces travaux doivent être sévèrement critiqués. Le Basedowisme fruste est parfois difficile à dépister chez un sujet non tuberculeux. Lorsque ses symptômes propres s'intriquent avec ceux de la tuberculose, les causes d'erreur deviennent considérables.

Il faut d'ailleurs s'entendre sur les signes mêmes du Basedowisme. H. Brandenstein fait grand cas de la formule sanguine

de Kocher (8) pour diagnostiquer les formes frustes du goître exophtalmique. Cette formule n'a aucune valeur. Cléret (9) ne l'a pas retrouvée une seule fois chez 12 basedowiens. Du Castel (10) ne l'a jamais constatée chez les lapins hyperthyroïdés.

En outre, ici comme chaque fois qu'on aborde un problème relatif à la tuberculose, il ne faut tenir compte que des cas de tuberculose indiscutables, confirmés par la recherche du bacille de Koch. Ce fait à lui seul réduit singulièrement le nombre des observations de Basedowisme coïncidant avec la tuberculose.

Pour ma part, dans le service du D^r Rist, j'ai relevé au Dispensaire Léon Bourgeois un nombre assez considérable d'observations de femmes, venant consulter pour tuberculose et présentant des symptômes plus ou moins nets de Basedow fruste. Mais l'examen prolongé de ces femmes a montré que la moitié environ ne présentait aucun signe clinique, radiologique ou bactériologique de tuberculose pulmonaire. Il y a quelques années, alors qu'il suffisait d'un sommet submat ou d'une respiration soufflante pour être condamné à un séjour sanatorial prolongé, toutes ces malades auraient été cataloguées tuberculeuses. On aurait pu alors affirmer la fréquence des syndromes hyperthyroïdiens au début de l'affection.

Le problème est très complexe et impose une prudente réserve. Pour ma part, j'aurais assez tendance à considérer le Basedowisme fruste comme le fait d'une légère viciation de la sécrétion thyroïdienne, cette viciation permettant de saisir cliniquement un syndrome d'hypersécrétion qui, dans les cas les plus nombreux, n'aurait que peu ou pas de manifestation clinique.

Il faut le constater en effet, le tremblement, l'exophtalmie, le goître, sont des signes exceptionnels au cours de la tuberculose pulmonaire chronique. Il en est de même de la tachycardie permanente, qui semble bien due à l'hyperthyroïdie et qui comporte toujours un pronostic grave (Kuss).

Chez les tuberculeux cavitaires, à la période ultime, il existe de façon indéniable de l'exophtalmie s'accompagnant d'une augmentation de la fente palpébrale, avec parfois signe de De Graefe positif. Il est bien difficile au cours de cette phase pré-agonique d'individualiser d'autres signes de basedowisme. Il s'agit de tuberculeux cavitaires, souvent porteurs de lésions laryngées. Un travail récent de MM. Rist et Weiss (11), tendrait à faire jouer un rôle au larynx dans la production de ces syndromes basedowiens.

En somme, la tachycardie, le tremblement, l'exophtalmie, peuvent se rencontrer au cours de la tuberculose pulmonaire. Mais il est certain que les individus présentant ces symptômes, ne sont qu'une minorité. Exception faite de la tachycardie, l'existence de l'exophtalmie et d'un certain degré de tremblement ne semble d'ailleurs pas devoir comporter un pronostic particulièrement sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. LORAND (de Carlsbad). — L'insuffisance thyroïdienne comme facteur étiologique de la tuberculose. *Congrès de la tuberculose*, 1905.
2. BERARD. — Corps thyroïde (*Traité de Chirurgie de LE DENTU et DELBET*), 1908, page 116.
3. STANTON. — The thyroid in tuberculosis. *American Medic.*, X, 1905, p. 605.
4. ELLIOT. — Hyperthyroïdisme. *Amer. Journ. of medic. Science*. CXXXIV, 1907, p. 390.
5. MOEBIUS. — Cité par BRANDENSTEIN.
6. BRANDENSTEIN. — Symptômes basedowiens au cours de la tuberculose. *Berl. Klin. Woch.*, 20 Sept. 1912, p. 1840.
7. SABOURIN. — Le petit basedowisme des tuberculeux. *Archives générales de médecine*, 1914.
8. KOCHER. — Etude sur le sang dans la maladie de Basedow et contribution au diagnostic précoce de cette affection et à son étiologie. *Archives de clinique chirurgicale allemande*. Tome LXXXVII.
9. CLÉRET. — *Étude sur la pathogénie du goître exophtalmique*. Thèse Paris, 1911.
10. DU CASTEL (1912). — Cité par LAUNOY. *Thyroïde, Parathyroïde et Thymus*, 1914, BAILLIÈRE.
11. RIST ET WEISS. — Syndrome hyperthyroïdien transitoire provoqué par la trachéo-bronchoscopie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1921.
12. MULLER. — Etude des caractères morphologiques du sang au cours des goîtres. *Medizinische Klinik*, 1910, n° 34.

CHAPITRE VII

OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE ET TUBERCULOSE

Je citais récemment quelques observations de rhumatisants chroniques ayant bénéficié du traitement thyroïdien. Chez ces malades, l'amélioration constatée avait précédé de peu une poussée tuberculeuse.

Voici ces observations :

(Obs. pers.). — Mme L... vient me consulter en Mai 1914. Agée de 40 ans, elle a été réglée à 13 ans et l'est encore régulièrement. Elle avait 33 ans quand le rhumatisme déformant a débuté par de la tuméfaction des genoux. Cette tuméfaction s'accompagnait de vives douleurs spontanées. A 35 ans, les épaules deviennent douloureuses. A 38 ans, c'est le tour de la colonne cervicale qui, en outre, s'ankylose progressivement. La malade se déplace péniblement en s'appuyant sur deux cannes. Elle souffre jour et nuit. Elle présente des déformations articulaires et des ankyloses multiples, mais prédominant aux genoux et aux épaules. L'ankylose de la colonne cervicale est presque absolue.

Le traitement thyroïdien est institué (0,20 par jour). En six semaines, toutes les douleurs spontanées disparaissent. La malade reprend une vie plus active. L'absence de tout élément douloureux permet d'entreprendre la mobilisation des articulations malades (mécanothérapie de la colonne cervicale).

Le 8 Juillet 1914, assez brusquement, la malade qui n'avait jamais présenté de symptômes pulmonaires, accuse de la toux. La cuti-réaction qui, deux mois auparavant, était positive, devient nulle. La température atteint 38,5 le 10 Juillet au soir. Le traitement thyroïdien est poursuivi. A la fin du mois, l'expectoration contient des bacilles de Koch et il existe des signes nets au niveau du sommet droit (nombreux râles sous-crépitants et submatité). La malade est perdue de vue en pleine poussée évolutive.

(Obs. pers.). — Mme M..., 56 ans, bien réglée jusqu'à la ménopause qui date de 10 ans. Le début du rhumatisme date de 9 ans. Il existe des déformations articulaires multiples prédominant aux doigts et aux pieds. Les sourcils sont presque inexistantes, on note de l'alopécie, de l'obésité, de la constipation, les ongles sont cassants.

La médication thyroïdienne (0,20 par jour) améliore rapidement le rhumatisme. En un mois, les douleurs spontanées disparaissent à peu près, mais la toux s'installe, avec crachats sanglants, la cuti-réaction s'affaiblit, la malade maigrit.

L'auscultation fait entendre des râles sibilants et ronflants. La température vespérale atteint 38, 38,2 tous les soirs. Deux mois après le début du traitement, on constate des bacilles dans les crachats. La malade est alors perdue de vue en Février 1920.

(Obs. pers.). — Mme V. D.... Goître s'accompagnant de rhumatisme chronique non déformant. Les douleurs spontanées sont particulièrement vives au niveau des bras et des avant-bras. Elles intéressent autant les masses musculaires que les articulations, qui à l'examen paraissent à peu près normales. Ces douleurs sont si vives qu'elles empêchent tout sommeil et arrachent des cris à la malade. Depuis près d'un an (Février 1918 à Février 1919), les voisins se plaignent d'être incommodés chaque nuit par les gémissements de Mme V. D....

On note de nombreux signes d'insuffisance thyroïdienne : sourcils à peine marqués, constipation chronique, état ichtyosique de la peau,

Sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne (0,40 du 5 Février 1919 au 20 Mars 1919), on assiste à la diminution progressive des douleurs. Mais la malade maigrit, le 10 Mars, elle a de la fièvre le soir, elle tousse. Le sommet droit, submat présente à l'auscultation un foyer de râles sous-crépitaux qui persiste 3 semaines environ et s'améliore ensuite rapidement après suspension du traitement thyroïdien. L'expectoration muco-purulente diminue parallèlement.

Voici une nouvelle observation * :

Mlle A. Ass..., 39 ans, entre à l'hôpital Laënnec le 20 septembre 1921 parce qu'elle tousse depuis cinq mois et qu'elle s'affaiblit de jour en jour.

Réglée à 14 ans, la malade n'a eu ni enfants, ni fausses couches. Depuis janvier 1920 elle n'est plus réglée. Elle présente un goître remarqué pour la première fois en 1911.

C'est en 1918 qu'elle a senti peu à peu ses doigts et ses bras se raidir. Un médecin lui a prescrit des extraits thyroïdiens. Depuis deux ans, elle a suivi ce traitement sans un jour d'interruption. La déformation des doigts, l'ankylose des poignets et des coudes ont paru rétrocéder après une année de traitement. L'amélioration est devenue plus manifeste depuis que la malade n'est plus réglée. Mais en Avril 1921, brusquement, la fièvre s'est déclarée. Elle s'accompagnait de toux et d'expectoration. La malade n'a jamais cessé de tousser depuis.

A son entrée à l'hôpital, on constate un amaigrissement considérable, un pouls très rapide (160), de la fièvre (38°5).

Les mains sont déformées avec ankylose partielle des articulations : l'avant-bras est en pronation, la supination est impossible. Il y a limitation des mouvements au niveau des articulations du poignet et du coude. L'extrémité des doigts est arrondie, sphérique, la phalangette est très courte. La radiographie montre la diminution de volume de l'os. Il existe d'ailleurs aussi des atrophies musculaires au niveau des deux mains et des deux avant-bras. La peau est épaisse et lisse. La colonne vertébrale est peu souple.

Le faciès de la malade est figé. Il n'y a pas de rides, les muscles de la face sont atrophies. La peau, luisante, est plaquée sur le squelette. En certaines régions (dos, membres inférieurs) les téguments sont secs, ichtyosiques. Il existe une pigmentation assez irrégulièrement répartie et ne présentant pas de caractères Addisonniens.

Il s'agit en somme d'une goitreuse qui est atteinte depuis 3 ans de rhumatisme

* L'observation A. Ass. a été recueillie dans le service du Docteur Laignel-Lavastine.

chronique et de sclérodermie. Un traitement thyroïdien intensif a paru influencer favorablement l'affection, surtout depuis la suppression des règles (cause probable d'hyperthyroïdie). Mais la toux et la fièvre sont apparues en Avril. La malade a une cuti-réaction négative. Elle crache des bacilles et présente une infiltration diffuse des 2 tiers supérieurs du poumon droit et de la moitié supérieure du poumon gauche, sans image cavitaires nettes à la radioscopie.

Il n'existe aucun symptôme d'ordre nerveux. Les réflexes sont normaux. Il n'y a aucun trouble de la sensibilité : au contact, à la douleur, à la chaleur. La réaction de Wassermann est négative.

Après suppression de l'opothérapie thyroïdienne, après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour), la cuti-réaction devient fortement positive.

Mais la tuberculose évolue rapidement et la malade succombe le 28 Novembre 1921. Pas d'autopsie.

Ici encore, chez une hypothyroïdienne manifeste la tuberculose est apparue à la suite d'un traitement opothérapique prolongé ayant déterminé une amélioration indéniable des symptômes d'hypothyroïdie.

Il en était de même dans une observation de Parrhon et Papinian (1) que je résume en quelques mots :

Un homme âgé de 47 ans est soigné depuis de longues années pour rhumatisme déformant. Il existe de la tuméfaction et des craquements au niveau des articulations des membres. Les douleurs spontanées sont intenses. Le malade présente en outre de l'eczéma de la face. C'est un hypothyroïdien manifeste ayant les ongles cassants, les cheveux rares, les téguments secs. L'appareil respiratoire est normal. Le pouls est à 78.

En Octobre 1903, on commence l'opothérapie thyroïdienne. La guérison est rapide et presque complète. Le traitement est longtemps poursuivi, mais le malade fait une double pleurésie hémorragique et meurt. A l'autopsie, on trouve de nombreux tubercules récents disséminés dans les deux poumons et deux ou trois anciens tubercules calcifiés.

Deux magnifiques observations de Souques (2), véritable base de la doctrine du rhumatisme thyroïdien en France, concernent également des malades améliorés par le traitement opothérapique et morts peu après de tuberculose. Les voici, brièvement résumées :

Mme Cav..., 66 ans est atteinte de rhumatisme chronique. Elle a commencé à souffrir à l'âge de 17 ans, mais ce n'est qu'à 46 ans que sont apparues les ankyloses (hanche, rachis, articulation temporo-maxillaire). Il existe de la déformation des doigts et des orteils. Elle souffre presque sans interruption.

La malade ne tousse pas et on ne trouve rien aux poumons. L'examen bactériologique des crachats fait à plusieurs reprises montre l'absence de bacille de Koch. Une injection hypodermique de 2/10 de milligramme de tuberculine

Pasteur faite le 11 mai 1907 ne provoque aucune réaction, ni fébrile, ni sous-cutanée au point d'inoculation, ni articulaire. Une nouvelle injection de 5/10 de milligramme pratiquée le 24 mai reste comme la première, sans aucun effet ».

De Septembre 1907 à fin Mai 1908, la malade prend 316 cachets de 0, 10 d'extrait thyroïdien. Rapidement, les douleurs diminuent ainsi que la raideur. Elles réapparaissent quand on suspend le traitement. De nombreux mouvements deviennent possibles.

Au milieu du mois de Mars 1908, surviennent brusquement des phénomènes nouveaux : fièvre, toux, expectoration sanglante (hémoptysie) qui durent une dizaine de jours. Le traitement n'est pas interrompu et les bons effets se maintiennent et s'accroissent.

Le 1^{er} juin apparaît la diarrhée qui fait cesser le traitement. Elle persiste d'ailleurs et la malade meurt dans la cachexie le 26 juin 1908 (bronchopneumonie tuberculeuse constatée à l'autopsie).

Viard..., 46 ans. A 35 ans, début du rhumatisme qui atteint presque toutes les articulations, sauf les hanches ; les genoux sont en demi-flexion, les mouvements des articulations des épaules et des coudes sont limités, les doigts sont déformés. En 1907 (Mai), il tousse, toux sèche, sans expectoration, pas de signes d'auscultation, mais 37°,8 parfois le soir. Une injection de 2/10 de milligramme de tuberculine provoque une élévation fébrile de 4/10 de degré. Une nouvelle injection de 5/10 de milligramme faite le 27 Mai élève la température de 4/10 de degré. Le pouls est à 76.

Après 131 cachets de 0, 10 de corps thyroïde, l'amélioration est manifeste, mais le 2 Avril 1908, le malade se plaint de fièvre, de toux incessante, d'inappétence. Le 15 Avril, il entre à l'infirmerie (incurables d'Ivry). Depuis son entrée à l'infirmerie jusqu'à sa mort (16 juillet 1908), il présente des signes nets de tuberculose pulmonaire avec signes stéthoscopiques aux deux sommets.

A l'autopsie, on trouve aux deux sommets des cavernes tuberculeuses et dans les lobes moyen et inférieur une infiltration tuberculeuse récente.

Dans ces deux cas, l'examen des poumons avait été fait avec la plus grande minutie. La question du rhumatisme tuberculeux venait d'être mise à l'ordre du jour par Poncet. La moindre inspiration rude ou granuleuse comportait un pronostic sévère. On peut donc affirmer avec une quasi-certitude que ces deux malades ne présentaient aucun signe de tuberculose évolutive avant le traitement thyroïdien.

Fait à noter : dans ces observations comme dans les précédentes, la poussée tuberculeuse a coïncidé avec l'amélioration du rhumatisme.

Dans un cas, j'ai employé l'opothérapie thyroïdienne chez un malade notoirement tuberculeux.

(Obs. pers.). — M. S..., 47 ans. Rhumatisme chronique datant de 3 ans avec déformations des mains et des pieds. Il y a 6 mois, sans cause apparente, amélioration très nette du rhumatisme (disparition des douleurs spontanées); en

même temps apparaissent la fièvre, la toux, l'expectoration. On trouve des bacilles dans les crachats. Examiné en Février 1920, S... présente des signes cavitaires bilatéraux, mais il est apyrétique, gagne du poids, cependant que les douleurs articulaires réapparaissent. L'opothérapie thyroïdienne est instituée le 22 février 1920 (0, 20 par jour). Dès le 25 février, la température s'élève. Les douleurs s'amendent cependant que les signes généraux et locaux s'aggravent.

Le 6 Mars, la température est redevenue normale, mais le 12 Mars elle s'élève de nouveau, l'évolution se précipite et le malade meurt au mois d'Avril.

Ces observations justifient les conclusions que j'exposais dans un mémoire récent (3) : « En résumé, la tuberculose pulmonaire en évolution paraît être fâcheusement influencée par l'opothérapie thyroïdienne ou thymique.

« Souvent chez des rhumatisants chroniques ayant bénéficié de l'opothérapie thyroïdienne, on voit apparaître une poussée de tuberculose pulmonaire qui paraît être consécutive à la médication glandulaire.

« Aussi l'opothérapie thyroïdienne doit-elle être formellement proscrite chez les tuberculeux évolutifs. Chez les sujets non tuberculeux, on ne l'utilisera qu'avec la plus grande prudence en se rappelant qu'elle nécessite une surveillance attentive de l'appareil respiratoire ».

L'étude de la cuti-réaction après opothérapie thyroïdienne serait intéressante.

Chez 3 rhumatisantes chroniques améliorées par l'opothérapie thyroïdienne, la cuti-réaction était devenue négative.

J'ai moi-même ingéré dans un but expérimental des doses assez considérables de poudre de corps thyroïde (jusqu'à 0,60 par jour pendant 1 mois). Pratiquant toutes les semaines une cuti-réaction, j'ai constaté dès la 3^e un fléchissement net de cette réaction. Ce fléchissement était plus manifeste encore à la quatrième semaine.

Il serait exagéré de vouloir conclure de quatre cas. Mais d'autre part, les faits que j'énonçais plus haut (poussées de tuberculose à la suite de traitement opothérapique) m'interdisent la recherche systématique de la cuti-réaction après opothérapie d'épreuve.

BIBLIOGRAPHIE

1. PARRHON ET PAPINIAN. — Pathogénie et traitement du rhumatisme chronique articulaire. *Presse Médicale*, 1905, p. 3.
PARRHON ET GOLDSTEIN. — *Les sécrétions internes*, 1909, p. 503.
2. SOUQUES. — Rhumatisme chronique suivi d'autopsie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 10 Juillet 1908.
SOUQUES. — Rhumatisme chronique, glande thyroïde et opothérapie thyroïdienne. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 24 Juillet 1908.
3. COULAUD. — Opothérapie thyroïdienne et tuberculose. *Annales de médecine*, Novembre 1921, p. 386.
LÉOPOLD LÉVI. — A propos du rhumatisme chronique : thyroïdien, tuberculeux. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 12 Juin 1908.
SARDOU. — Traitement thyroïdien des toxi-infections. *La Clinique*, 20 Nov. 1908.
VIALA. — *Opothérapie thyroïdienne appliquée au traitement des affections rhumatismales*. Thèse Bordeaux, 1899-1900, n° 21.

CHAPITRE VIII

TUBERCULOSE ET OPOTHÉRAPIE OVARIENNE

L'opothérapie thyroïdienne me paraissant avoir une action néfaste sur la tuberculose, il m'a semblé intéressant d'étudier l'action sur la tuberculose des produits opothérapiques qui ont une action modératrice sur le système thyroïdien.

J'ai utilisé à cet effet l'opothérapie ovarienne.

Hallion a montré que l'injection de produits ovariens détermine chez l'animal une congestion de la glande thyroïde. Ce fait brutal, bien observé, a contribué à édifier des théories qui font de l'extrait ovarien un excitant de la fonction thyroïdienne. Du point de vue clinique, la proposition inverse semble plus vraisemblable.

Personnellement, j'ai traité plus de 80 cas de goître simple par l'opothérapie ovarienne (0. gr. 50 à 1 gramme par jour de poudre d'ovaire). Dans les 8/10 des cas, j'ai obtenu en quelques jours (parfois moins de dix jours) une diminution très sensible de la circonférence du cou (de 2 à 6 centimètres). Chez beaucoup de ces malades portant un goître jeune, ne datant que de 1 à 3 ans, la régression du goître a été presque complète. Chez les malades ayant un goître ancien, la diminution de volume du goître peut être considérable et lorsqu'elle ne se produit pas, il existe une modification de la consistance du goître qui se ramollit. La régression est sans doute limitée par l'importance du squelette conjonctif. J'ai eu l'occasion en effet de pratiquer l'examen histologique de 2 goîtres qui avaient

considérablement diminué de volume sous l'influence de l'opothérapie ovarienne. La diminution de volume paraissait due nettement à la raréfaction de la matière colloïde.

On pourrait m'objecter que cette diminution de volume d'un corps thyroïde pathologique ne prouve pas un ralentissement fonctionnel. Mais, dans un certain nombre de cas où j'ai observé une régression du goître, il existait des signes d'hyperthyroïdie plus ou moins nets et ne se manifestant, en général, qu'à l'approche des règles. Or, ces symptômes : tachycardie transitoire, tremblement léger, instabilité et irritabilité du caractère, insomnie, tendance à la mélancolie ont toujours été nettement influencés par le traitement ovarien.

D'ailleurs, chez les femmes non goitreuses, quand il existe des phénomènes hyperthyroïdiens consécutifs à la ménopause, à l'ovariotomie, à un retard de règle, l'opothérapie ovarienne diminue le nombre des pulsations cardiaques, supprime les bouffées de chaleur, améliore les troubles du caractère, fait disparaître l'anxiété, l'insomnie.

Ces phénomènes sont bien causés par l'hyperthyroïdie vraie puisque l'opothérapie thyroïdienne peut les réaliser expérimentalement. Or, chez les femmes non goitreuses, ces troubles sont toujours consécutifs à une défaillance ou à la suppression de la fonction ovarienne.

L'ovaire ne peut se passer du concours thyroïdien. Dès que l'ovaire entre dans une période de grande activité (puberté, menstruation), il semble que le corps thyroïde soit appelé à collaborer à cette phase de fonctionnement intensif. Il s'hypertrophie, on note souvent de la tachycardie, des troubles du caractère, etc... Si les ovaires sont en bon état, cette participation thyroïdienne est réduite au minimum. Si les ovaires sont lésés ou troublés dans leur fonctionnement (puberté retardée, retard ou irrégularité des règles, dysménorrhée de sécrétion), les phénomènes thyroïdiens prennent une importance plus grande. On peut admettre que l'insuffisance ovarienne entraîne

nécessairement une hyperactivité thyroïdienne, si le corps thyroïde est sain. C'est la raison pour laquelle tous les signes traduisant l'insuffisance ovarienne se superposent si exactement aux symptômes du Basedow fruste. On a décrit sous le nom d'insuffisance ovarienne un syndrome dont chaque symptôme appartient en propre à l'hyperfonctionnement thyroïdien.

Si la moindre insuffisance ovarienne est capable de provoquer l'hyperthyroïdie, on conçoit que la suppression de la fonction ovarienne brutale ou progressive (castration, ménopause), soit susceptible de déterminer des accidents plus marqués. C'est le cas des troubles dits de la ménopause, troubles dûs à l'hyperthyroïdie et que l'opothérapie ovarienne améliore remarquablement.

Mais d'autre part, l'hyperthyroïdie au cours des différentes époques de la vie génitale sera d'autant moins nette que les ovaires seront en meilleur état. En outre, le fait que l'opothérapie ovarienne améliore ces troubles thyroïdiens, permet de croire que l'opothérapie ovarienne a, en clinique, une action modératrice sur la fonction thyroïdienne.

Si la période menstruelle est une phase critique au cours de la tuberculose, c'est sans doute le fait de l'hyperthyroïdie prémenstruelle. Il était donc logique d'utiliser l'opothérapie ovarienne pour combattre les accidents qui précèdent si souvent le flux cataménial. Jacquerod (de Leysin) (1) a traité avec succès les hémoptysies prémenstruelles par l'opothérapie ovarienne prolongée. L'opothérapie ovarienne a même été utilisée au cours de la tuberculose dans un but curatif (Duchamp) (2). Les résultats obtenus seraient encourageants. J'estime qu'il y a lieu de se montrer très réservé sur ce point.

Me plaçant au strict point de vue biologique, j'ai pensé qu'il pouvait être intéressant d'étudier les rapports entre la cuti-réaction, les états ovariens pathologiques et l'opothérapie ovarienne.

Depuis 2 ans, dans les services du Dr Rist et du Dr Lai-

gnel-Lavastine à l'hôpital Laënnec, j'ai observé 29 femmes chez lesquelles la cuti-réaction était absolument négative.

1° Dans 4 cas, les malades ont été perdues de vue, l'opothérapie ovarienne n'a pu être pratiquée;

Mme Os..., 41 ans. *Kyste de l'ovaire* très volumineuse. Hypertrichose, réglée à 13 ans; bien réglée: dernières règles le 23 Mars 1921. Cuti-réaction négative le 2 Avril 1921.

Mme Irma Au..., 42 ans. Fibrome, *kyste de l'ovaire*, réglée à 15 ans, mal réglée jusqu'à 21 ans (tous les 3 ou 4 mois); bien réglée à partir de 21 ans. Cuti-réaction négative le 2 Mars 1921 (2^e jour des règles).

Mme Ri..., 41 ans. Epithélioma du sein gauche (cure radicale). Récidive dans le sein droit (cure radicale), récidive dans la cicatrice, paralysie du récurrent droit. *Radiothérapie des ocaires* (15 H). Cuti-réaction négative le 4 Juin 1921.

Mme Rose G..., 32 ans. Mélancolie intermittente très bien réglée. Cuti-réaction négative en Novembre 1921 (au cours d'une phase de dépression).

Dans 10 cas, la cuti-réaction négative est demeurée négative malgré l'opothérapie ovarienne.

Mlle C. Ra..., 16 ans, *non réglée*. Juillet 1920, cuti-réaction négative; Septembre 1920, cuti-réaction négative, malgré l'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour sans interruption à partir de juillet 1920); janvier 1921, cuti-réaction négative malgré l'opothérapie ovarienne. La menstruation n'est pas encore établie.

Mlle Char..., 16 ans. Débilité mentale. *Réglée à 13 ans, très irrégulièrement*. Deux fois dans la dernière quinzaine. Cuti-réaction négative le 4 Juin 1921. Après opothérapie ovarienne : 0 gr. 50 par jour à partir du 4 Juin 1921, cuti-réaction négative le 17 Juillet 1921.

Mme Bot..., 34 ans. Pneumonie. *Malade n'ayant jamais été réglée*. Cuti-réaction négative le 6 Juin 1921 (24 heures après la défervescence). Après opothérapie ovarienne 0 gr. 50 par jour depuis le 8 Juin 1921 cuti-réaction négative le 18 Juillet 1921.

Mlle Ques..., 19 ans. Tuberculose cavitaire bilatérale. *Non réglée depuis 2 mois*. Cuti-réaction négative en Mars 1921. Après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour), cuti-réaction négative en Avril 1921.

Mlle Yv. Chr..., 18 ans. Tuberculose cavitaire unilatérale, réglée à 14 ans *Non réglée actuellement*. Cuti-réaction négative en Avril 1921, après 15 jours d'opothérapie ovarienne, 0 gr. 75 par jour.

Mme Lach..., 33 ans. Tuberculose cavitaire bilatérale datant de 6 mois chez une femme surmenée. *Non réglée depuis Octobre 1920*. Cuti-réaction négative en Avril 1921 après 15 jours d'opothérapie ovarienne, 0 gr. 75 par jour.

Mme Leq... Tuberculose cavitaire droite traitée à Hauteville par le pneumothorax artificiel. Rapide bilatéralisation. Mort le 10 Avril 1921. *Aménorrhée depuis Août 1920*. Cuti-réaction négative le 5 Avril 1921 après 15 jours d'opothérapie ovarienne, 0 gr. 75 par jour.

Gér... Tuberculose pulmonaire avec expectoration hémoptoïque datant de 2 ans. Amélioration considérable par cure sanatoriale, suivie d'une *grossesse* menée à terme. *Allaitement* de 8 mois au cours duquel la tuberculose se réveille. Evolution rapide, lésions bilatérales. Cuti-réaction positive le 18 Novembre 1920. Cuti-réaction négative le 29 Décembre 1920. Cuti-réaction négative le 8 Janvier 1921 après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Gir..., 23 ans 1/2. Grossesse de 6 mois. *Suppression des règles depuis Septembre 1920*. Tuberculose cavitaires consécutive à la grippe (1919). Cuti-réaction négative en Mars 1921. Cuti-réaction négative en Avril 1921 après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour).

Laff..., 21 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale cavitaires à gauche chez une *malade enceinte* de 8 mois 1/2. La maladie coïncidait avec le début de la grossesse. Cuti-réaction négative le 23 Janvier 1921. Cuti-réaction négative le 3 Février 1921 après 12 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Dans 14 cas, au contraire, la cuti-réaction négative est devenue positive après opothérapie ovarienne :

Mme Mou..., 52 ans. *Goître exophtalmique* : tremblement, tachycardie ; poulx à 180, goître, exophtalmie. Régulée à 21 ans. Apparition du goître à cette époque. *Non réglée depuis 2 mois*. Première cuti-réaction négative le 23 Septembre 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 3 Octobre après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Mlle Tou..., 28 ans, *goître exophtalmique* : Exophtalmie, goître, tremblement tachycardie. *Bien réglée habituellement*. Première cuti-réaction négative le 30 Octobre 1921. Deuxième cuti-réaction fortement positive le 13 Novembre 1921 après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Mme Rem..., 28 ans, *goître exophtalmique* : goître, tremblement, tachycardie poulx à 120, exophtalmie légère, troubles mentaux. *Bien réglée*. Première cuti-réaction négative le 1^{er} Octobre 1920. Nouvelles cuti-réactions positives à partir du 16 Octobre 1920, après opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Mme Ar. Ass..., 39 ans. Goître. Sclérodactylie. Rhumatisme chronique. *Non réglée depuis 2 mois*. Soumise à l'opothérapie thyroïdienne depuis 2 ans. Tuberculose cavitaires Première cuti-réaction négative le 22 Septembre 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 30 Octobre 1921 après 8 jours d'opothérapie ovarienne.

Mlle Far..., 23 ans. Hyperthyroïdie avec exophtalmie gauche. Première cuti-réaction faite le 20 Décembre 1920 *alors que les règles sont en retard de 8 jours*. L'opothérapie ovarienne est commencée le lendemain (0 gr. 75, par jour). Le 28 Décembre, la cuti-réaction négative devient en quelques heures très fortement positive (le 2^e jour des règles).

F. Gou..., 42 ans, gros corps thyroïde, tachycardie, tremblement léger. *Régulée tous les 20 jours* avec une perte durant 2 jours se produisant 10 jours après la fin des règles. Première cuti-réaction négative le 1^{er} Décembre 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 9 Décembre 1921 après 8 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour).

Chay..., 16 ans. Augmentation de la pente palpébrale, tremblement, tachycardie intermittente réglée à 14 ans, *dysménorrhée de sécrétion*.

Première cuti-réaction négative le 6 Décembre 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 17 Décembre 1921 après opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Lebr..., 20 ans. Chlorose. Régulée à 17 ans, *non réglée depuis 4 mois*. Auparavant ménorragies. Premières cuti-réactions négatives le 1^{er} Mars 1921 et le 25 Mars 1921. Le 8 Avril 1921, après 12 jours d'opothérapie ovarienne, cuti-réaction positive.

Boy..., 29 ans. Accès du poumon, guérison complète. *Aménorrhée depuis Avril 1921*. Première cuti-réaction négative le 4 Juin 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 19 Juillet 1921 après opothérapie ovarienne. Réapparition des règles le 17 Juillet 1921.

Per..., 38 ans. Tuberculose cavitaire datant de Juillet 1920. *Règles suspendues* depuis Novembre. Première cuti-réaction négative le 15 Janvier 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 26 Janvier 1921. Décès le 15 Février 1921.

Duv. 25 ans. Tuberculose cavitaire. Régulée à 17 ans *Non réglée depuis 1 an*. Première cuti-réaction négative le 6 Mars 1921. Deuxième cuti-réaction positive le 20 Mars 1921, après opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour).

Mad..., 23 ans. Tuberculose cavitaire bilatérale à évolution rapide. *Aménorrhée*. Cuti-réaction négative en Mars 1921. Cuti-réaction positive en Avril 1921, après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour). Décès le 9 Mai 1921.

Lel..., Tuberculose pulmonaire bilatérale cavitaire, datant de 1916. *Non réglée depuis plusieurs mois*. Cuti-réaction positive le 1^{er} Janvier 1921; cuti-réaction négative en Mars 1921, cuti-réaction positive en Avril 1921, après 15 jours d'opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour). Décès le 19 Avril 1921.

Lié..., Tuberculose pulmonaire cavitaire bilatérale, *aggravée par une grossesse*; cuti-réaction négative le 21 Janvier 1921, cuti-réaction positive le 1^{er} Février 1921, après opothérapie ovarienne (0 gr. 75 par jour).

Hos..., *Non réglée depuis Août 1920*. Tuberculose cavitaire, cuti-réaction positive en Novembre 1920, cuti-réaction négative le 29 Décembre 1920, cuti-réaction positive le 8 Janvier 1921, après opothérapie ovarienne (0 gr. 50 par jour).

Un premier fait qui frappe dans l'étude de ces 29 cas de cuti-réaction négative, c'est que 27 fois sur 29, les malades présentaient, soit des signes thyroïdiens nets, plus souvent encore des lésions ovariennes ou des troubles importants de la fonction menstruelle.

On sait que, très souvent, les signes d'hyperthyroïdie sont consécutifs à un retard de règle [Klose (3), Cléret (4)]. C'est à l'hyperthyroïdie que j'attribue la plupart de ces cuti-réactions négatives.

L'opothérapie ovarienne, diminuant ou faisant disparaître cette hyperthyroïdie, se trouve justement faire réapparaître la cuti-réaction.

Dans 13 cas de tuberculose cavitaire s'accompagnant d'état cachectique avec cuti-réaction négative, l'opothérapie ovarienne (une quinzaine de jours à 0 gr. 50 par jour en moyenne) a fait réapparaître la cuti-réaction dans 6 cas. Dans ces six cas la réaction tuberculeuse ne présentait pas une grande intensité.

Dans 12 cas de cuti-réactions négatives observées chez des malades non cachectiques, la cuti-réaction est devenue fortement positive 9 fois après opothérapie ovarienne. Dans la moitié des cas seulement, la réapparition de la réaction à la tuberculine avait coïncidé avec la réapparition des règles (3^e ou 4^e jour de la phase menstruelle).

Si l'insuffisance ovarienne, cause d'hyperthyroïdie, est aussi une cause de fléchissement de l'allergie, l'opothérapie ovarienne modératrice de la fonction thyroïdienne paraît contribuer dans certains cas au rétablissement de l'allergie.

BIBLIOGRAPHIE

1. JACQUEROD. — Société des médecins de Leysin, 27 Février 1913, *Revue de la Suisse Romande*, 20 Mai 1913.
2. DUCHAMP. — *Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine de Paris* (Discussion du rapport de M. Léopold LEVI sur l'Opothérapie endocrinienne). Séance du 7 Octobre 1921.
3. KLOSE. — *Berl. Klin. Woch.*, 1911, 24 Avril n° 17.
4. CLÉRET. — Thèse Paris, 1911.

CONCLUSIONS

Des faits qui viennent d'être exposés on peut dégager les conclusions suivantes :

I. — Chez les lapins devenus hypothyroïdiens (irradiations du corps thyroïde) l'étude des réactions biologiques du sérum ne donne aucun renseignement qui puisse être interprété dans le sens d'une moindre résistance de ces animaux à l'égard de l'infection tuberculeuse.

II. — Quand on inocule du bacille tuberculeux bovin à des lapins rendus hypothyroïdiens par irradiation de la région thyroïdienne, quand cette inoculation est faite à une dose assez modérée pour permettre une survie de plusieurs mois, on constate que les lapins à corps thyroïde irradié vivent beaucoup plus longtemps que les témoins. On peut rapprocher de ces faits les résultats obtenus par Webb chez des cobayes ayant subi une thyroïdectomie partielle.

III. — Chez les tuberculeux chroniques, contrairement à l'opinion de Roger et Garnier, le corps thyroïde n'est pas un organe déchu. Dans l'immense majorité des cas, il présente tous les signes histologiques d'un bon état fonctionnel.

Malgré la fréquence des lésions thyroïdiennes chez les individus non tuberculeux, on constate que les corps thyroïdes des malades ayant succombé à une tuberculose pulmonaire à marche rapide sont presque toujours des glandes en parfait état et ne présentant pas la moindre sclérose.

IV. — Au cours des états thyroïdiens pathologiques, la tuberculose paraît peu fréquente. Les goîtreux, les myxœdémateux

et les hypothyroïdiens non traités, les basedowiens vrais, paraissent dans une certaine mesure réfractaires à la tuberculose. Il ne paraît pas en être de même des Basedowiens frustes. Or les formes frustes du goître exophtalmique représentent sans doute le syndrome qui se rapproche le plus de l'hyperthyroïdie vraie physiologique.

V. — Les états hyperthyroïdiens physiologiques qui s'observent chez la femme au cours de la phase prémenstruelle, au voisinage de l'accouchement, à la ménopause et après ovariectomie, s'accompagnent d'un fléchissement de l'allergie tuberculeuse et répondent en clinique à des phases critiques de la tuberculose.

VI. — Au cours de la tuberculose pulmonaire, on observe assez souvent des signes légers de Basedowisme.

VII. — L'opothérapie thyroïdienne a une action néfaste sur la tuberculose en évolution. Chez les sujets non tuberculeux, on voit parfois la tuberculose apparaître à la suite d'un traitement thyroïdien, comme si celui-ci amenait un fléchissement de l'allergie.

VIII. — L'opothérapie ovarienne a une influence heureuse sur tous les accidents hyperthyroïdiens. Elle semble avoir une action modératrice sur la glande thyroïde. Or, chez la plupart des femmes ayant perdu leur cuti-réactivité à la tuberculine, l'opothérapie ovarienne paraît être capable de la faire réapparaître.

Il semble donc qu'un certain degré de suractivité thyroïdienne, physiologique ou non, soit susceptible de diminuer la résistance acquise à l'égard de l'infection tuberculeuse.

Vu : le Président,
MENETRIER

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL

